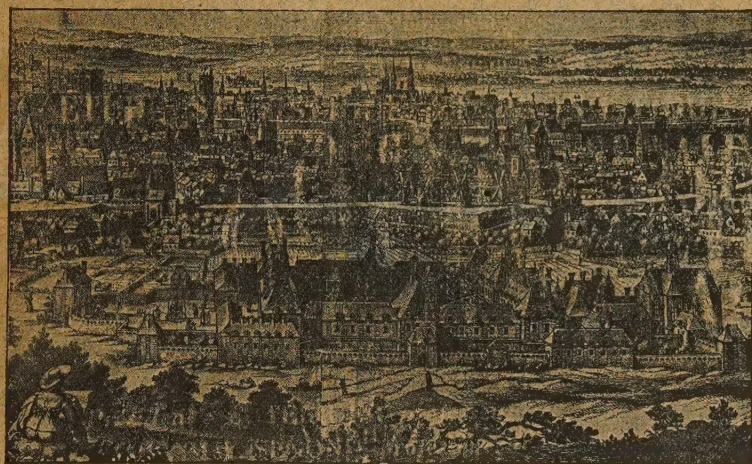


THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue le mercredi 26 juin 1907, à 1 heure

Par **Claude NEULLIÈS**

INSUFFISANCE RÉNALE ET TRAITEMENT MERCURIEL



L'HOSPITAL SAINT LOUIS EN 1620

Président : M. GAUCHER, professeur.

*Juges : { MM. BRISSAUD, professeur.
LEGRY et CLAUDE, agrégés.*

PARIS

IMPRIMERIE DES FACULTÉS

A. MICHALON

26, rue Monsieur-le-Prince, 26

1907

THÈSE

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Doyen	M. DEBOVE.
Professeurs	MM.
Anatomie.	N...
Physiologie	M. RICHET
Physique médicale.	GARIEL.
Chimie organique et chimie minérale.	GAUTIER.
Parasitologie. Histoire naturelle médicale	BLANCHARD.
Pathologie et thérapeutique générales.	BOUCHARD.
Pathologie médicale	HUTINEL.
Pathologie chirurgicale	BRISAUD.
Anatomie pathologique	LANNELONGUE
Histologie.	CORNIL.
Operations et appareils	N....
Pharmacologie et matière médicale.	SEGOND
Thérapeutique	POUCHET.
Hygiène	GILBERT
Médecine légale.	CHANTEMESSE
Histoire de la médecine et de la chirurgie.	THOINOT.
Pathologie expérimentale et comparée.	DEJERINE.
Clinique médicale.	ROGER.
Maladies des enfants	HAYEM.
Clinique de pathologie mentale et des maladies de l'encéphale.	DIEULAFOY.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.	DEBOVE.
Clinique des maladies du système nerveux.	LANDOUZY.
Clinique chirurgicale.	GRANCHER.
Clinique ophtalmologique.	JOFFROY.
Clinique des maladies des voies urinaires.	GAUCHER.
Clinique d'accouchements	RAYMOND.
Clinique gynécologique	LE DENTU.
Clinique chirurgicale infantile	TERRIER.
Clinique thérapeutique	BERGER.
	RECLUS.
	DE LAPERSONNE
	ALBARRAN.
	N.....
	PINARD.
	POZZI.
	KIRMISSON.
	A. ROBIN.

Agréés en exercice.

MM.			
AUVRAY	DUPRÉ	LEPAGE	RIEFFEL (chef
BALTHAZARD	DUVAL	MACAIGNE	des trav. anat).
BRANCA	FAURE	MAILLARD	TEISSIER
BEZANÇON	GOSSET	MARION	THIROLOIX
BRINDEAU	GOUGET	MAUCLAIRE	VAQUEZ
BROCA (ANDRÉ)	JEANSELME	MERY	WALLICH
CARNOT	LABBE	MORESTIN	
CLAUDE	LANGLOIS	POTOCKI	
CUNEO	LAUNOIS	PROUST	
DEMELIN	LEGRY	RENON	
DESGREZ	LEGUEU	RICHAUD	

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MA FAMILLE

Hommage de filiale reconnaissance.

A MES AMIS

A TOUS MES MAITRES DANS LES HOPITAUX

*Ils nous ont fait bénéficier de leur savoir et de leurs conseils :
qu'ils soient assurés de notre sincère reconnaissance.*

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

M. LE PROFESSEUR GAUCHER

MÉDECIN EN CHEF DE L'HÔPITAL SAINT-LOUIS
PROFESSEUR DE CLINIQUE DES MALADIES CUTANÉES
ET SYPHILITIQUES
CHEVALIER DE LA LÉGION D'HONNEUR

*Vous nous avez fait le grand honneur d'accepter la présidence
de notre thèse après nous l'avoir inspirée : nous vous prions de
bien vouloir agréer l'hommage de notre profonde gratitude.*

INTRODUCTION

Les progrès incessants de la chimie biologique, qui mettent chaque jour entre les mains des praticiens des remèdes nouveaux, ont permis de se rendre compte d'une façon de plus en plus complète des actions et réactions de ces remèdes sur l'organisme humain, à l'état normal, comme à l'état pathologique. A un empirisme parfois regrettable pour le malade, on a substitué une expérimentation rigoureuse. Prenant le remède à son absorption, dont on connaît maintenant toutes les voies, on l'a suivi pas à pas, dans son passage à travers l'organisme, étudiant chacune de ses modifications, dont beaucoup, est-il besoin de le dire, nous échappent encore, mais dont on peut retrouver les traces dans l'étude des produits éliminés. Pénétrant plus avant, on a recherché les phases de cette élimination et principalement les modifications qu'elle subit quand l'organe éliminateur ne fonctionne plus normalement. Et, si nous ajoutons que l'organe éliminateur par excellence est le rein, nous aborderons directement cette question de l'insuffisance rénale, qui a jeté

dans ces derniers temps, un jour tout nouveau sur la pathogénie des phénomènes d'intolérance et d'intoxication,

Si cette question de l'intégrité rénale a son importance évidente dans tout traitement et pour tout remède en général, n'est-elle pas surtout essentielle quand il s'agit d'un produit dangereux par lui-même, et dont la spécificité ne laisse pas au médecin la possibilité d'un choix subordonné à l'état de son malade ?

Le mercure, dans le traitement de la syphilis nous en paraît l'exemple le plus frappant. Susceptible seul d'empêcher les diverses manifestations de l'infection syphilitique, le traitement mercuriel, pour être efficace, tout en restant sans danger, réclame avant tout un rein normal, fonctionnant normalement. Comme l'a dit M. le professeur Gaucher : « toute la thérapeutique de la syphilis consiste à graduer la dose du médicament, de façon à combattre le virus syphilitique sans porter atteinte à l'organisme. » Et, cette question est ici du plus haut intérêt, puisqu'elle vise un mal essentiellement social, et pour lequel il n'existe pas d'autre médication.

En faisant choix d'un sujet aussi vaste, — ne touche-t-il pas aux problèmes thérapeutiques les plus délicats ? — nous n'avons pas la prétention d'apporter sur cette question si complexe des idées nouvelles. Après avoir donné en quelques mots les conceptions modernes sur l'élimination du mercure par le rein, nous entrons immédiatement dans l'étude clinique des manifestations de l'insuffisance rénale au cours du traitement

mercuriel. Nous en montrerons les dangers, tant pour l'intégrité de l'organe, menacé de néphrite, que pour la vie même du malade, menacé d'accidents redoutables par la nécessité d'une suppression, ou tout au moins d'une interruption de ce traitement. Puissions-nous faire voir par les quelques observations qu'il nous a été donné de relever, toute l'importance qu'il y a pour le praticien à se renseigner aussi exactement que possible sur l'état du rein, avant d'instituer un traitement dont le succès ou l'insuccès sont si intimement liés à l'intégrité et au bon fonctionnement de cet organe.

« Par ces temps où les poursuites contre les médecins, pour fautes ou prétendues fautes dans l'exercice de leur profession se répètent avec une fréquence significative et dangereuse, il faut faire savoir que les accidents peuvent survenir avec les méthodes thérapeutiques les plus éprouvées, sans que ces accidents puissent être reprochés aux médecins qui les emploient : c'est donc faire œuvre de protection professionnelle que de constituer par avance un dossier où chacun de nous puisse puiser des faits observés dans des milieux où la prudence thérapeutique et la compétence excluent l'imputation d'une faute grave de pratique. » (THIBIERGE, *Société méd. des hôp.*)

Avant d'entreprendre ce travail qui couronne nos études médicales, il est de notre devoir d'adresser nos plus sincères remerciements à M. le professeur GAUCHER, qui nous fait l'honneur de présider notre thèse, après nous avoir permis de profiter, dans son service, de ses utiles conseils et de son grand savoir.

HISTORIQUE

Avant l'année 1842, les lésions rénales au cours de la syphilis étaient absolument inconnues, et c'est à Rayer que l'on doit la première description d'ensemble de la syphilis du rein.

La connaissance de ces néphrites est en effet de date toute récente. Perrond, de Lyon, en 1867, dans le *Journal de Médecine de Lyon*, en fait une mention toute timide encore. Jaccoud, deux ans plus tard, dans ses cliniques de la Charité, en signale deux nouvelles observations : son affirmation est encore moins précise. « C'est, dit-il, un diagnostic intuitif, plutôt que basé sur des preuves matérielles. »

Parmi les auteurs qui ont traité de la néphrite dans la syphilis, le désaccord pour interpréter sa cause première est complet.

L'année même de la publication de Perrond, Béhier et Grisolle se montrent très sceptiques, et nient les manifestations rénales de la syphilis secondaire. Roberts, en 1885, admet bien l'existence de ces néphrites,

mais il se refuse d'en faire la syphilis rénale ; il invoque une simple coïncidence fortuite, ce qui est bien commode en effet. Guntz en fait une *néphrite toxique due à l'élimination du mercure*.

Certains auteurs, se rattachant aux idées émises par les premiers observateurs, mettent sur le compte de la mercurialisation l'origine des lésions transitoires ou définitives que présentent les reins.

D'autres ne veulent y voir qu'une simple coïncidence et rattachent les phénomènes rénaux à des causes occasionnelles banales. M. Rutter dit dans sa thèse (*Contribution à l'étude de la néphrite subaiguë au cours de la syphilis secondaire*) : « Nous n'insisterons pas sur les faits nombreux dans lesquels le traitement mercuriel a rapidement supprimé les accidents, faisant ainsi la preuve de leur nature même, et détruisant tout à la fois l'affirmation dont Guntz fut le champion le plus acharné, de l'origine mercurielle de la néphropathie. »

D'autres auteurs, tel que Furbringer, Lang et Welaunder, adoptent une opinion mixte, et leur éclectisme a le mérite de ne rien affirmer. « Le mercure, disent-ils, explique bien quelques cas de néphrite, mais une telle interprétation ne peut s'adapter à toutes les observations publiées, et surtout à celles où le traitement mercuriel a précisément amélioré l'état rénal. Dans ces dernières conditions, à défaut d'étiquette étiologique plus nette, il faut pourtant bien se ranger à la syphilis. »

Dans ces dernières années, avec Cesarini, Tomasoli, Dieulafoy, Rénon et Chauffard, ces études sur l'action toxique du mercure ont repris un nouvel essor, auquel

ne sont pas étrangers les progrès de la médecine légale et de la thérapeutique.

« Dans l'empoisonnement lent et chronique, dit Tardieu, les reins sont très souvent le siège d'une inflammation granuleuse et d'une dégénérescence analogue à celle qui caractérise la maladie de Bright. *Cette altération, en effet, est en rapport avec l'albuminurie qui se montre dans le cours de l'empoisonnement, et peut se rattacher à l'élimination du poison qui s'opère principalement par les reins.*

Orfila ne fait que répéter, en l'abrégeant, ce que nous venons de lire dans Tardieu.

Manquat, dans son *Traité de Thérapeutique*, rappelle les lésions des reins atteints de néphrite parenchymateuse, et Lewin, dans son *Traité de Toxicologie*, traduit et annoté par le professeur Pouchet, signale que les reins sont atteints d'inflammation interstitielle. « C'est le rein, dit M. Arnozan, qui subit plus que tout autre organe, les effets de l'intoxication mercurielle : les urines rares, albumineuses, quelquefois sanguinolentes, montrent que le rein est congestionné, souvent même atteint de néphrite ou de dégénérescence épithéliale. Des phénomènes urémiques peuvent survenir. Ce sont eux qui, dans les cas graves, terminent la scène, ou bien ce sont les phénomènes cardiaques : myocardite, pouls petit, irrégulier, dépressible, très mobile, lypothymies et collapsus. Les cas mortels ne sont pas très rares. »

Enfin, avec les travaux tout récents de MM. Chauffard, G. Mouriquand, Policard de Lyon, nous voyons

une distinction bien tranchée s'établir. D'un côté, la néphrite syphilitique, localisation de l'infection spécifique sur le rein, qu'une cause occasionnelle banale a rendu un *locus minoris resistentiæ*, au même titre que la néphrite de la scarlatine par exemple. D'un autre côté, tous les accidents d'insuffisance, définitifs ou passagers, véritable néphrite toxique, dont les lésions ont pu être suivies sur les animaux, au cours même de l'élimination du mercure par le rein.

CHAPITRE PREMIER

ÉLIMINATION DU MERCURE PAR LE REIN

Les recherches modernes sur l'action parasiticide du mercure à l'égard du *spirochæte pallida* ont confirmé les notions cliniques empiriquement constatées, et qu'avaient consacrées les discussions des mercurialistes et antimercurialistes. Le mercure est bien définitivement le remède spécifique de la syphilis, et quelle que soit la forme sous laquelle il est introduit dans l'organisme, il peut s'éliminer par toutes les voies d'excrétion. Mais, les trois grands modes d'absorption, *peau*, *tube digestif*, *hypoderme*, conduisent essentiellement à la voie rénale, et, il n'y a pas une seule observation d'intoxication mercurielle, qu'elle soit criminelle, accidentelle, ou thérapeutique, où on ne puisse trouver au premier plan des lésions rénales. Cela est si vrai, que c'est toujours vers les reins que tend l'effort de l'organisme à l'élimination du poison, quand les doses absorbées sont suffisantes pour entraîner des désordres. Et ce n'est que quand le filtre rénal, rendu insuffisant, ne

laisse plus passer le mercure, que celui-ci s'élimine par les glandes salivaires, *stomatite* ; par le foie ou l'intestin, *dysenterie* ; pour enfin s'accumuler dans les différents viscères et en certains points de l'organisme, où un examen attentif permet de le déceler.

Sous quelle forme le mercure est-il absorbé et éliminé ? Remarquons tout d'abord que, quel que soit le composé mercuriel administré, son action se fait toujours sentir sur la syphilis. « L'action générale de tous les composés mercuriels est essentiellement la même, abstraction faite, bien entendu, de ceux dans lesquels le mercure est combiné avec un agent très actif, dont l'action domine celle du mercure, tel est, par exemple, le cyanure de mercure » (Nothnagel et Rossbach).

Cette conformité d'action de produits si différents conduit à admettre la formation dans l'organisme d'une substance unique, ce qui est généralement admis. Deux hypothèses sont en présence sur la nature de cette substance.

Pour Mialhe, Voit, Overbeck, c'est en bichlorure que se transforment toutes les préparations mercurielles administrées, et ce bichlorure se transformerait à son tour en oxydalbuminates ou chloralbuminates de mercure.

Merget, au contraire, a soutenu que « les mercuriaux ingérés par les voies digestives ou injectés hypodermiquement donnent tous du mercure réduit qui intervient par sa spécificité propre, M le professeur Pouchet s'est rallié à l'opinion du professeur de Bordeaux, il semble bien que les différents composés mercuriels absorbés

sous forme de mercure métallique s'éliminent finalement par le rein à l'état de chloralbuminates, ou de chloropeptonates.

Les différentes phases de cette élimination ont été étudiées en détail par Burgi: en faisant varier la voie de pénétration du mercure et la forme sous laquelle on l'introduit, il est arrivé aux résultats généraux suivants, que nous empruntons à M. Balthazard (*Traité de médecine légale*): « Après les frictions mercurielles et les injections d'huile grise, la courbe du mercure éliminé monte régulièrement, sans jamais atteindre un taux très élevé, puis devient horizontale pendant plusieurs mois. Les courbes d'élimination obtenues à la suite de l'ingestion sont extrêmement variables, suivant la nature des composés mercuriels ingérés, et suivant les doses; les injections de composés solubles sont suivies d'une élimination rapide, qui atteint bientôt 25 0/0 de la quantité de mercure injecté; mais trois mois après la cessation d'un traitement par le salicylate de mercure, l'urine renferme encore du mercure. La méthode de Bacelli, injections intraveineuses de sublimé, fournit l'élimination urinaire la plus rapide; au bout de quelques jours 60 0/0 du mercure injecté a quitté l'organisme. » « Chez les individus qui ont été soumis à un traitement mercuriel prolongé, disent Vajda et Paschkis, l'élimination est encore beaucoup plus lente. On peut trouver le métal dans l'urine treize ans après la cessation du traitement: cette élimination subit fréquemment des temps d'arrêt, mais la rapidité est d'autant plus grande, que les composés absorbés sont plus solubles. »

Donc, élimination plus ou moins lente, variable avec les voies d'absorption et les composés du remède introduit, mais tendant toujours à *se faire par le rein*, telle est la notion qui ressort avant tout de ces quelques généralités.

CHAPITRE II

DES CAUSES DE L'INSUFFISANCE RÉNALE AU COURS DU TRAITEMENT MERCURIEL

L'insuffisance rénale, au cours du traitement mercuriel peut reconnaître une double origine, cette double étiologie amenant d'ailleurs les mêmes manifestations cliniques : elle peut préexister à ce traitement, et jusqu'alors ignorée, se révéler sous l'action toxique du mercure, ou bien être la résultante directe du mercure sur un rein absolument normal.

Dans le premier cas les reins ont été déjà touchés soit en partie, soit en totalité. Avant de contracter la syphilis, dont les manifestations ont nécessité le traitement spécifique, le malade a gardé de ses affections antérieures une fragilité élective pour son rein. Et il nous serait facile de passer ici en revue les innombrables affections, sans oublier leurs traitements, susceptibles de léser le filtre rénal : fièvres éruptives, maladies infectieuses et maladies dyscrasiques sous toutes leurs formes, avec toutes leurs conséquences et leurs com-

plications. Si l'on veut bien remarquer qu'il n'est pas un trouble de l'organisme qui ne puisse retentir sur l'appareil sécréteur par excellence, on comprendra quelle peut être la fréquence de ces insuffisances insoupçonnées, qui n'ont jamais inquiété suffisamment le malade pour attirer l'attention du médecin, et que décelerait seule une analyse complète des urines.

Ici, le rein déjà insuffisant, va manifester son intolérance immédiatement après les premiers jours du traitement. Les lésions rénales, reliquat de l'affection primitive, mal cicatrisées, vont se réveiller sous l'action du remède, qui fait sentir ses effets irritants sur un rein même normal. Et la pathogénie de cette néphrite toxique secondaire, succédant à des accidents néphrétiques antérieurs méconnus est des plus simples.

Dans le second cas, le rein est indemne ou paraît tel. Rien ne laisse soupçonner les accidents d'intolérance, et le traitement peut être suivi quelquefois pendant fort longtemps, avant que se révèlent soudainement tous les signes d'une lésion rénale. C'est une néphrite toxique primitive, et, les lésions que nous étudierons dans le chapitre suivant, ne laissent aucun doute sur sa pathogénie, bien que celle-ci fut l'objet de nombreuses discussions.

Guibert, dans sa thèse (*Traitement de la syphilis tertiaire par les injections d'huile biiodurée de mercure*, Paris, 1899), rapporte l'observation d'un malade syphilitique de 46 ans, qui éliminait jusqu'à 8 grammes d'albumine par litre, et qui a vu le taux de l'albumine tomber à 0 gr. 75 après les injections biiodurées. « On

a, dit-il, fortement et souvent accusé le mercure d'être un poison pour le filtre rénal ; nous avons trouvé dans nombre de travaux relatifs aux injections mercurielles comme contre-indication à ces injections l'état du rein, et on a indiqué de procéder soigneusement à l'analyse des urines avant et pendant la cure hypodermique. Il est vrai que les intoxications mercurielles adultèrent singulièrement le rein, mais *chez le syphilitique, la question est discutable de savoir si c'est la syphilis qui a touché son rein, comme cela doit être souvent, ou si c'est le mercure qui l'a frappé.*

« En tous cas, avec notre huile biiodurée de mercure rigoureusement dosée et employée à la dose de 4, 6 ou même 8 milligrammes, nous n'avons jamais vu survenir aucun accident rénal, et, s'il s'en était produit, restant absolument maître de notre médicament, il nous eût été facile d'arrêter net l'action nuisible du mercure sur le rein. En serait-il de même avec les injections massives de sels insolubles ? »

La question qui se pose maintenant est donc de savoir quelle est l'influence de la forme sous laquelle le mercure est donné.

Il n'est pas dans le cadre de notre sujet de discuter la valeur respective des différentes voies d'absorption du mercure, non plus que les diverses méthodes d'administration, qui toutes ont eu leur heure de faveur ou de discrédit. Un seul point est pour nous intéressant, c'est le danger des injections insolubles que M. le professeur Gaucher, a bien mis en lumière quand il disait : « L'injection de sels insolubles est une hérésie pharma-

eologique : c'est une méthode aveugle, qui peut exposer à de graves accidents. On conviendra que livrer à l'organisme une dose toxique de mercure, dont la dissolution est soumise au hasard, ne constitue pas un traitement scientifique. De fait, dans certains cas, le sel insoluble peut s'enkyster pendant un temps indéterminé ; pendant tout ce temps, les injections successives restent sans effet ; le sel insoluble ne se dissout pas, puis, tout d'un coup, toute cette réserve de mercure peut se dissoudre très rapidement et répandre dans sa circulation une quantité de poison mortel... Pour toutes ces raisons, je rejette les injections de calomel, d'oxyde jaune de mercure, ou d'autres sels insolubles. C'est seulement dans certains cas spéciaux, commandés par des nécessités pratiques et extrascientifiques que je me résous à les employer » (*Traitement de la syphilis*, 2^me édition).

C'est bien en effet l'enkystement du métal, puis sa libération inopinée qui causent des accidents d'intoxication souvent tardifs, à tel point que ceux qui ont fait les injections n'assistent pas la plupart du temps à ces accidents. Et la radiographie a pu déceler des nodules métalliques, sorte de réserve de mercure qui, sous une influence encore indéterminée peut répandre dans l'organisme une dose toxique d'hydrargyre forçant la barrière rénale, et pouvant emporter le malade, car nombreux sont les cas de morts cités. Nous rappellerons les observations suivantes :

Dans un cas relaté par Kaposi, une femme qui avait reçu, en sept semaines, 2 gr. 15 d'huile grise fut prise

d'accidents quatorze jours après la dernière injection, et mourut un mois plus tard (Cité par M. Balthazard, *Médecine légale*).

« Chez un jeune homme de vingt-huit ans sans tares viscérales, hospitalisé à la Salpêtrière pour troubles diplopiques d'origine syphilitique, on vit survenir rapidement trois jours après une quatrième injection d'huile grise (chacune d'elles pratiquée hebdomadairement, et à la dose classique de 8 à 10 centigrammes de mercure métallique par injection) une intoxication hydrargyrique des plus graves avec stomatite, albuminurie, nausées, entérite noirâtre et fétide, hyperthermie » (M. Sicard, *Soc. méd. des Hôpitaux*).

Enfin M. le professeur Gaucher a relaté à la Société médicale des Hôpitaux, l'observation d'un malade mort avec tous les signes d'une intoxication mercurielle d'origine rénale à la suite de trois injections de calomel de 5 centigrammes, faites à cinq jours de distance, *quatre mois avant l'apparition* des premiers symptômes d'intoxication progressive.

Ceci nous montre, sans plus insister, le rôle que peuvent jouer les injections de sels insolubles dans le cas qui nous occupe. Alors qu'avec les sels solubles, l'élimination se fait pour ainsi dire au fur et à mesure de l'absorption, elle est au contraire liée, avec les sels insolubles, à des circonstances impossibles à prévoir.

Ces quelques considérations en nous rendant très prudent nous font voir le danger que peut présenter l'emploi de tels composés, si l'on garde le plus léger doute sur le bon fonctionnement du rein,

Parmi les causes occasionnelles, banales de ces accidents néphrétiques, au cours de la cure hydrargyrique, le froid semble être au premier rang. « Chauffard, dit Renon (*La fragilité des reins dans la syphilis*), admet que chez un syphilitique le froid agit tantôt comme vraie cause des accidents néphrétiques, tantôt comme cause occasionnelle, et que « la distinction ne peut se faire que par les résultats du traitement, suivant la manière dont les malades répondent au régime lacté... »

« C'est là un critérium pathogénique d'une valeur indiscutable, et auquel je souscris pleinement, mais qu'on ne peut appliquer dans tous les cas, car, dès qu'on soupçonne la syphilis, on use immédiatement du traitement spécifique, de peur de perdre du temps; il est donc des cas où l'on ne peut avoir, par le traitement, la confirmation de son diagnostic pathogénique. »

Une autre question vient maintenant se poser: celle de déterminer quelle influence peut avoir le traitement antisiphilitique sur la fragilité du rein. Le traitement antérieur rend-il les reins plus fragiles ou moins fragiles ?

« Dans les cas de néphrite précoce que j'ai compulsés, dit Renon, j'ai relevé l'indication du traitement suivi. Dans les neuf cas où le refroidissement a été la cause occasionnelle de la néphrite, j'ai trouvé que six fois les malades avaient été traités antérieurement, et que trois fois ils ne l'avaient point été. Il ne semble donc pas qu'on puisse conclure dans un sens ou dans l'autre. Il en est de même des vingt-six autres cas où la

néphrite dépendait uniquement de la syphilis, puisque treize fois les malades avaient subi un traitement, et treize fois ils en étaient complètement indemnes.

Dans la néphrite aiguë, comme dans la néphrite tardive, le traitement antérieur ne diminue guère ou même ne diminue pas la fragilité du rein. » Mais l'augmente-t-il ? Renon, dans le même article, pense pouvoir conclure à la négative en disant : « La néphrite résulte si peu du traitement syphilitique que tous ou presque tous les malades ont été la plupart guéris, et les autres très notablement améliorés par ce traitement. »

Nous pensons, au contraire, que la fragilité du rein est un fait extrêmement fâcheux au cours de la syphilis, et que celle-ci, tout comme la scarlatine, possède à ce point de vue une supériorité funeste sur les autres maladies infectieuses et toxiques. Et nous rapporterons une observation due à l'obligeance d'un docteur de nos amis, qui montre qu'un ancien traitement mercuriel, peut laisser subsister des lésions rénales, capables, sous l'influence d'une autre médication, d'amener une mort rapide par urémie, alors que rien ne laissait prévoir un pareil dénouement.

En somme, quoique Welandér eût pu croire que l'irritation passagère d'un rein normal par le mercure ne laisse en général aucune disposition à la néphrite, les expériences sur les animaux montrent que l'on trouve encore des foyers de néphrite dans les reins, quand sont disparus les symptômes d'une intoxication aiguë légère. « On a peine à admettre, dit Karvonen que les symptômes rénaux un peu importants dispa-

raissent chez l'homme sans laisser de traces. Cliniquement, on peut observer une *restitutio ad integrum*, mais cela n'exclut pas la possibilité des modifications interstitielles dans les reins, comme chez les animaux. »

Et il est certain que l'insuffisance rénale, dont nous nous occupons ici, peut s'acquérir. Cette diminution de la capacité de résistance des reins dépend de nombreux facteurs. Une ancienne néphrite favorise évidemment l'intoxication mercurielle. Il suffit d'une très petite dose de mercure pour provoquer de grandes altérations rénales chez les accouchées. La stase rénale chez les cardiaques peut être une cause de complications mercurielles. On peut dire, d'une façon générale, que tout ce qui est facteur étiologique de maladies rénales peut entrer dans le groupe des causes indirectes des affections rénales d'origine mercurielle. Tels sont les microbes et leurs toxines, les poisons autochtones (bile), les poisons absorbés (antiseptiques, balsamiques, narcotiques, alcools, toxines alimentaires, etc...), le refroidissement, les dyscrasies. » Guérin (*Thèse de Paris*, 1906).

Et, en effet, lésant le rein dans son intégrité anatomique, comment ne le troubleraient-elles pas dans sa faculté d'élimination ?

CHAPITRE III

DES LÉSIONS RÉNALES DUES AU MERCURE

Les lésions produites par le mercure sur le rein doivent être étudiées sous deux aspects, suivant qu'il s'agit de sels solubles ou de sels insolubles.

Mais, quel que soit le composé employé, c'est toujours *dans son élément glandulaire* que le rein est touché d'une façon intense et précoce, comme le prouvent de nombreuses expérimentations modernes sur des animaux injectés.

Comment va réagir le rein en présence d'un sel soluble toxique : le bichlorure de mercure par exemple ?

MM. Mouisset, Mouriquand, Policard et Garnier ont fait tout récemment des recherches expérimentales sur des rats blancs adultes, sous la peau du dos desquels ils injectaient une quantité toujours identique, 0 cc. 75 de solution saturée à froid de bichlorure de mercure dans de l'eau salée à 7 0/00. En sacrifiant ces animaux à des intervalles variables après l'injection, et en fixant les pièces anatomiques avec un soin particulier et une

méthode de coloration spéciale, ils sont arrivés aux résultats suivants, que nous empruntons, en les résumant, aux articles parus dans le numéro de mars 1906 du *Journal de Physiologie et de Pathologie générale* et de décembre 1906 de *La Presse médicale*.

ÉTUDE ANALYTIQUE

1° RÉPARTITION DES LÉSIONS DANS LE REIN

Les divers canalicules urinaires sont frappés d'une manière inégale. Mais, pour chacun d'eux, il semble que les lésions soient semblables et de degré identique dans les divers points de leurs segments successifs.

La connaissance de l'existence d'une alternance fonctionnelle (Regaud et Policard) entre les divers canalicules permet d'expliquer cette différence des lésions. On peut supposer que, suivant le stade sécrétoire, la vulnérabilité d'une cellule varie.

C'est là un fait parfaitement conforme aux données cytologiques modernes. Or, toutes les cellules épithéliales d'un même segment d'un canalicule, étant, à un moment donné au même stade de sécrétion, la vulnérabilité de toutes ces cellules est la même, partant les lésions observées sont identiques.

Nous n'avons pu déterminer si les lésions étaient plus ou moins intenses suivant les divers lobules. Mais il est un fait intéressant : si les lésions des éléments glandulaires sont inégalement réparties dans le rein, la congestion vasculaire, au contraire, est absolument

généralisée à tout le rein. Cette congestion porte autant sur les capillaires intertubulaires que sur ceux des bouquets glomérulaires. Nous croyons ce fait intéressant à signaler parce qu'il montre bien la réceptivité inégale à un moment donné, des différents systèmes tubulaires.

Cette congestion nous a toujours paru constante, ce qui est en opposition avec les faits signalés par Chauffard.

2° LÉSIONS DES CORPUSCULES DE MALPIGHI

Dans tous les reins que nous avons examinés, le caractère le plus frappant présenté par les corpuscules était l'intense congestion du glomérule.

En dehors de cette congestion, nous n'avons pas relevé de lésions notables des divers éléments constitutifs du corpuscule. Nous sommes donc d'accord avec les divers auteurs qui ont signalé l'absence de lésions glomérulaires apparentes (en particulier Mouisset et Mouriquand).

Cependant sur les coupes où le squelette conjonctif du glomérule était mis en évidence par la méthode du picro-bleu, nous avons pu observer un peu d'œdème interstitiel écartant légèrement les anses glomérulaires.

La cavité du corpuscule nous est toujours apparue libre de tout exsudat en formation anormale.

3° LÉSIONS DES TUBULI CONTORTI

Il convient d'étudier successivement les lésions des diverses parties constituant les cellules épithéliales des tubuli contorti.

La cytologie nous apprend que la cellule rénale normale comprend :

a) Une membrane basale (*basement membrane* de Bowman) ;

b) Une zone protoplasmique basale striée, à bâtonnets d'Heidenhain (*ergastoplasma*) ;

c) Une zone protoplasmique sous-cuticulaire claire et granuleuse ;

d) Un noyau ;

e) Une cuticule striée ou bordure en brosse ;

En plus, il nous faudra étudier :

f) La lumière canaliculaire.

a) La membrane basale. — Nous avons fait avec un soin particulier l'examen de cette membrane. L'étude histophysiologique de celle-ci paraît avoir été trop longtemps négligée.

Cette membrane que nécessairement a dû traverser le sublimé ne nous a pas présenté de lésion apparente, malgré les altérations considérables des cellules sous-jacentes.

b) Zone basale striée. — Chez le rat sain, cette zone, bien fixée, se montre composée d'un grand nombre de bâtonnets ou filaments, tous parallèles entre eux. Ce sont les bâtonnets d'Heidenhain. Comme ils sont très

fragiles et très altérables, une fixation rigoureuse est nécessaire pour les étudier (fixation aux vapeurs osmiques, coloration à l'hématoxiline ferrique.)

Avec les fixateurs habituels, ces bâtonnets ne se laissent plus mettre en évidence. C'est la raison pour laquelle on n'a presque jamais tenu compte de ces formations en anatomo-pathologie rénale.

Cependant leur importance histophysiologique est grande.

Les altérations que l'intoxication hydrargyrique amène au niveau de ces bâtonnets sont les suivantes :

a) Une *transformation granuleuse* ;

b) Une *transformation de la chromaticité* de ces filaments. Ils cessent de se colorer par l'héματοxyline ferrique. C'est là une lésion un peu postérieure à la précédente (elle se produit vers la deuxième heure). Quand la cellule est complètement nécrosée (nécrose de coagulation) les bâtonnets ont complètement disparu.

c) *Zone protoplasmique sous-cuticulaire*. — C'est à l'état normal une région claire de protoplasma non différente, qui sépare la zone striée de la cuticule. Elle est difficile à bien fixer. Sous l'influence d'un fixateur non isotonique, elle donne naissance à des vésicules sarcodiques qui passent dans la lumière en déchirant la cuticule.

Les modifications pathologiques qu'on observe au niveau de cette zone consistent, en dehors de la formation des boules sarcodiques (qui peuvent provenir du fixateur) dans l'apparition des granulations basophiles, provenant des bâtonnets.

d) *Noyaux*. — A l'état normal, la cellule rénale possède un seul noyau avec son protoplasma clair, avec filament, hémateiphiles, nucléochromatiques, safrano-philés (avec la méthode de Regaud). Les lésions observées consistent dans un ratatinement, avec homogénéisation de son karyoplasma qui devient basophile. Dans les cellules nécrosées le noyau est absolument déformé, aplati, ratatiné souvent en calotte. Il est homogène. On ne peut plus distinguer son nucléole. Ces lésions sont un peu plus tardives que la transformation granuleuse des bâtonnets.

e) *Cuticule striée*. — A l'état normal la cuticule striée est tantôt d'aspect homogène, tantôt d'aspect strié. Ce fait est important à constater, car il ne faudra pas décrire comme pathologique l'aspect homogène de cette cuticule.

La brosse est constamment présente tant que la cellule n'a pas subi la nécrose de coagulation. A ce moment seulement la brosse n'est plus visible. Avant ce stade ultime de mort de la cellule, la brosse n'a pas subi de modifications morphologiques bien remarquables. La seule qu'on puisse observer, c'est sa colorabilité diffuse par les couleurs basiques.

Dans les préparations à l'hématéine safranine, elle est souvent rose pâle. Même quand la lumière est remplie d'un magma granuleux, la cuticule ne renferme dans son intérieur aucun grain.

La cuticule n'est généralement pas continue, elle est brisée, le plus souvent du fait de l'émission par la cellule de boules sarcodiques.

f) *Lumière canaliculaire.* — A l'état normal, la lumière est complètement vide de détritits protoplasmiques. Sur nos reins, dans la lumière de tous nos tubes, on pouvait constater l'existence de filaments; ces filaments représentaient les parois accolées de boules sarcodiques. Il est difficile de dire si ces boules tenaient à la technique employée, ou bien à une altération cellulaire d'ordre pathologique. Cependant nous croyons avoir affaire à un trouble pathologique, non technique: en effet dans les points très bien fixés par les vapeurs osmiques, on pouvait observer de telles émissions de boules sarcodiques, ce qui ne se présente jamais avec un rein normal.

En plus de cette lésion, certains canalicules présentaient dans leur lumière un amas considérable de granulations.

Dans les canalicules qui semblent le moins altérés, ces granulations sont peu nombreuses, safranophiles, toujours intimement mélangées avec des filaments protoplasmiques hémateiphiles provenant des boules sarcodiques. Dans les canalicules où les lésions sont un peu plus intenses, ces granulations sont plus nombreuses et confluentes. Enfin dans les canalicules dont les cellules sont nécrosées, homogénéisées, la lumière est remplie d'un magma safranophile qui présente tous les caractères d'un *cylindre granuleux*.

Il importe de se demander l'origine de ces granulations d'où procède le cylindre, ce qui reviendra à rechercher l'origine du cylindre.

Trois hypothèses se présentent à l'esprit :

1° *Ces granulations ont une origine glomérulaire.*
Mais, comme les glomérules sont intacts, et que la capsule corpusculaire est libre de toute granulation, cette explication doit être immédiatement rejetée.

2° *Ces granulations sont formées dans le protoplasma cellulaire.* — Mais en aucun point on n'observe de telles granulations dans l'intérieur des cellules.

Ces granulations sont en effet absolument différentes par leur taille, leur aspect, leurs réactions, des grains beaucoup plus fins provenant de la désintégration des bâtonnets. Il est manifestement certain que les granulations intracaniculaires ne sont pas nées dans la cellule et passées par effraction dans la lumière.

3° *Ces granulations sont formées dans la lumière même.* — Bien que cette explication puisse paraître étrange, nous croyons qu'on peut admettre que ces granulations intracaniculaires représentent un produit de désintégration des substances passées de la cellule dans la lumière, soit par osmose à travers la cuticule, soit par effraction de celle-ci, par le mécanisme des boules sarcodiques. Ce processus de désintégration granuleuse des substances protoplasmiques est bien connu. Verworn l'a bien mis en évidence dans ses études expérimentales sur l'*Hyalopus Dujardinii*.

Les granulations, peu à peu confluent les unes dans les autres ; la matière visqueuse produite file peu à peu le long du canalicule urinaire, puisqu'on la retrouve dans les segments d'aval.

4° *Lésions des segments d'aval* (Anse de Henle, segment intermédiaire de Schweigger-Seidel, tubes excré-

teurs de Bellini). Si nous réunissons dans un même paragraphe les descriptions des lésions des divers segments du canalicule qui sont en aval du tubulus contortus, c'est que ces lésions sont extrêmement minimales, comparées à celles du tubulus contortus. Tandis que celui-ci est, dès le début, profondément touché, les autres segments le sont plus tardivement.

A ce point de vue, nos recherches sont incomplètes, car elles ne portent que sur les lésions des premières heures.

Sur un rat, sacrifié six heures après l'injection de sublimé, on constate facilement que les anses de Henle et la partie supérieure des tubes de Bellini renferme les coagula.

Nous reviendrons ultérieurement sur cette question de la migration des cylindres.

Étude synthétique.

Après l'étude des lésions histologiques des diverses parties de la cellule, il convient d'étudier l'ensemble de ces lésions et leur marche. Après l'analyse, il faut faire la synthèse.

Il semble que, dès que le poison est amené par le torrent circulatoire au niveau de la cellule rénale, celle-ci présente la succession des troubles suivants :

I. — *Il y a transformation granuleuse des bâtonnets d'Heidenhain.* — Landsteiner, a signalé des faits analogues.

II. — *Il y a émission de boules ou vésicules sarcodi-*

ques. — Cette lésion est propre à cette zone supra-nucléaire de la cellule, que nous avons décrite sous le nom de zone sous-cuticulaire.

Cette lésion est certainement chronologiquement postérieure à la précédente, car on voit souvent des vésicules sarcodiques au début de leur formation entraînant avec elles un certain nombre de ces fines granulations provenant des bâtonnets.

III. — *Il se produit des modifications chimiques au niveau du protoplasma.* — Celles-ci sont révélées par l'existence de modifications de la chromaticité de la cellule. Les bâtonnets et les granulations qui en résultent, d'abord fortement basophiles, deviennent peu à peu acidophiles. Le noyau, au lieu d'être clair, est plutôt hémateiphile, commence à devenir safranophile, et d'aspect homogène.

IV. — A peu près corrélativement à ces lésions de la cellule apparaissent dans la lumière ces grosses granulations safranophiles dont nous venons de parler.

V. — Ces troubles cellulaires ont comme aboutissant la nécrose complète de la cellule. C'est un état bien connu sous le nom de *nécrobiose hyaline*. Le protoplasma devient absolument homogène et hémateiphile; on ne peut plus y distinguer bâtonnets ni brosse. Le noyau est encore visible sous forme d'une masse ratacinée, déformée, homogène et safranophile. Un fait intéressant consiste dans la rétraction de la masse protoplasmique autour du noyau. Cette rétraction tient probablement à l'expulsion en dehors du protoplasma, d'une certaine quantité de matières liquides. Ceci est

parfaitement comparable à ce qui se passe lors de la coagulation du sang : la masse protoplasmique nécrosée pourrait être assimilée au caillot rétracté de fibrine ; le liquide expulsé par la cellule nécrosée peut être comparé au sérum.

Cette rétraction des cellules épithéliales a un résultat : celui de séparer les cellules les unes des autres. Les limites cellulaires, invisibles sur le rein normal, deviennent excessivement accusées. De plus, la rétraction a souvent pour effet de détacher le corps de la cellule nécrosée de la membrane basale. Ainsi s'explique cette lésion, souvent observée, de cellules nécrosées libres dans la lumière canaliculaire. Quelquefois des cellules ou amas de cellules séparées de leur basale adhèrent par leur sommet au magma intracaniculaire. C'est peut-être là l'origine des cylindres cellulaires.

5° *Conclusion.* — En somme, il ressort de nos expériences que, dans l'intoxication par le bichlorure de mercure, le rein est touché dans son élément glandulaire d'une façon intense et précoce. Après une période agonique courte, pendant laquelle l'élément subit un certain nombre de modifications morphologiques, il y a nécrose de la cellule rénale. Le glomérule est toujours intact.

Ces lésions expérimentales sont superposables à celles de l'anatomopathologie humaine. Un point particulièrement intéressant est l'explication histo-physiologique de ce symptôme si caractéristique et si constant, l'*anurie*. Nous croyons que celle-ci est explicable de deux façons :

Ou bien on peut admettre, avec Chauffard, qu'il s'agit là d'une anurie mécanique par obstruction des canalicules urinaires par les cylindres, ou bien, le glomérule paraissant sain, ce symptôme est dû à la lésion des cellules rénales. Ceci serait parfaitement conforme aux données des histophysiologistes actuels qui admettent que le tube contourné joue un rôle très important dans l'excrétion de l'eau urinaire (Gurwitsch, Halsey, Lamy, Mayer et Rathery).

Le D^r F. Jousset en 1901 a étudié l'action du calomel sur le foie et les reins; il a injecté trois lapins dont un seul survécut vingt-neuf jours après avoir reçu en tout 45 centigrammes de calomel en injections répétées. A l'autopsie les reins sont congestionnés et hypertrophiés, et l'examen histologique fait par M. Lefas a fourni les résultats suivants: les lésions du rein appartiennent comme type histologique à celles qui caractérisent les glomérulo-néphrites subaiguës. Elles consistent en transformation granulo-vasculaire et granulo-graisseuse des cellules des tubes du rein, et en congestion pouvant aller jusqu'à la production d'hémorragies capillaires; ces altérations sont donc parenchymateuses, et le tissu conjonctif du rein paraît ne pas y participer (*Art médical*, mars 1901).

M. Henri Jousset, dans sa thèse inaugurale : *Étude expérimentale et clinique de l'action du calomel sur le foie et les reins*, a repris les travaux de son grand-père et a expérimenté sur trois lapins. Le premier mourut après avoir reçu 31 centigrammes de calomel en 24 injections sous-cutanées, le second, 11 centigrammes en

11 injections et le troisième 14 centigrammes en 14 injections. A l'autopsie et à l'examen histologique M. le Dr Lhermitte a constaté les lésions suivantes :

Reins du lapin n° 1. — Poids: 6 gr. 50, aspect blanchâtre, faiblement décorticables avec foyers hémorragiques.

1° *Appareil sécréteur.* — Les tubes du rein sont, par endroits, altérés : les cellules épithéliales sont basses, comme décapitées, granuleuses. La lumière du tube est augmentée, élargie, par suite de la désagrégation de la moitié interne de la cellule ; elle est obstruée par des corps semi-réfringents colorés en rose pâle, après l'action de l'éosine. Ces corps irréguliers, bosselés se rencontrent dans un grand nombre de tubes sécréteurs, d'autant plus abondamment que les cellules sont plus altérées.

Pas d'infiltration cellulaire de la paroi des tubes dont nous parlons (tubuli contorti) branche ascendante et descendante de l'anse Henle).

2° *Appareil de filtration.* — (Glomérules). Sur toutes les coupes, ils apparaissent entièrement intacts.

3° *Appareil excréteur.* — Ne présente aucune altération.

Vaisseaux sanguins intacts.

Tissu conjonctif intact.

Capsule intacte.

Reins du lapin n° 2. — Poids : 8 grammes, blancs, facilement décorticables.

1° *Appareil sécréteur.* — Un grand nombre de cellules épithéliales des tubuli contorti sont en dégénéres-

cence granuleuse, ou en état de tuméfaction trouble. Certaines ont expulsé dans la lumière du tube des corps réfringents arrondis; d'autres sont aplaties, leur noyau se colore mal.

2° *Appareil de filtration.* — Les anses des glomérules sont distendues, gorgées de sang. Le glomérule est augmenté de volume et à plein dans sa capsule. Certains glomérules ont des anses rompues, et comme conséquences, se sont produites de petites hémorragies entre le bouquet glomérulaire et la capsule de Bowmann.

3° *Appareil excréteur normal.*

Vaisseaux sanguins, tissu conjonctif et capsule intacts.

Reins du lapin n° 3. — Poids : 6 grammes. Congestionnés, contenant des foyers hémorragiques. Capsule non adhérente.

1° *Appareil sécréteur.* — Fortement lésé en beaucoup d'endroits. Les cellules épithéliales des tubuli sont nécrosées et réduites en blocs vitreux, irréguliers, non ou mal colorables. En certains points, les cellules épithéliales nécrosées sont fusionnées en une masse unique, semée, ça et là, de noyaux bien reconnaissables.

On retrouve aussi facilement les détritits signalés dans la lumière des tubuli-contorti.

2° *Glomérules.* — Ils ont des aspects très différents de ceux que nous avons décrits dans les deux premiers cas. La plupart, en effet, sont rétractés vers le hile, et ainsi se trouve créé un espace très net entre la capsule de Bowman et les anses glomérulaires. Dans cet

espace se trouve un exsudat peu abondant, albumineux, mais aucun élément cellulaire. Il s'agit ici de phénomène d'œdème rénal; par suite de l'imperméabilité de certains tubes et de l'infiltration à travers le glomérule du sérum sanguin, celui-ci s'accumule dans la capsule de Bowmann et détermine la rétraction du bouquet glomérulaire.

3° *Appareil excréteur* indemne de toute lésion.

Vaisseaux sanguins, tissu interstitiel, capsule intacts.

MM. Bouchard et Charrin ont déterminé des néphrites épithéliales aiguës, par l'injection sous-cutanée du mercure. MM. Gaucher et Siredey ont répété ces expériences et se sont convaincus que l'intoxication mercurielle, à dose moyenne, agit presque exclusivement sur les épithéliums; il faut l'absorption d'une dose plus forte pour déterminer des lésions interstitielles diffuses; enfin, quand la dose est considérable et que la mort est rapide, les lésions congestives sont surtout très prononcées et peuvent aller jusqu'à l'hémorragie. Ces lésions réalisent, en définitive, dans leur ensemble « une néphrite nécrotique avec adjonction d'un processus conjonctif intense et de troubles glomérulaires aboutissant à une oblitération permanente ou temporaire, et mécanique des tubuli contorti et des anses de Henle. L'ensemble de ces lésions rend bien compte de la symptomatologie urinaire. » (Mouisset et Mouriquand: *Néphrite par le sublimé*,)

CHAPITRE IV

ÉTUDE CLINIQUE DES MANIFESTATIONS DE L'INSUFFISANCE RÉNALE AU COURS DU TRAITEMENT SPÉCIFIQUE

Article premier.

Symptomatologie et Diagnostic.

L'insuffisance rénale au cours du traitement spécifique va se manifester par des symptômes généraux et des symptômes rénaux.

Nous serons très brefs sur les premiers. Ils peuvent passer absolument inaperçus, et nombreux sont les cas où une analyse d'urine fortuite révèle avec l'albumine le premier indice d'un fonctionnement rénal défectueux.

Ils peuvent, au contraire, dominer tellement le tableau clinique, que les symptômes rénaux sont complètement laissés au second plan.

Au point de vue de l'état général, les altérations du système rénal se manifestent « tantôt par une excitation qui peut aller jusqu'à la folie, tantôt par un abattement qui peut tomber jusqu'au coma le plus profond ». On

a pu observer des crampes, des paralysies ; la peau peut être le siège de troubles principalement sécrétoires. Il y a en général cyanose et oppression, et très souvent les troubles cardiaques prédominent, avec pulsations affaiblies et pouls fortement accéléré. Les vertiges, avec bourdonnements d'oreilles et troubles de la vue, et surtout la céphalée sont les plus importants de ces signes, on les retrouve presque toujours le plus nettement dans les observations caractéristiques.

Comme signe local, nous ne rappellerons que l'œdème. C'est un œdème léger d'abord, de siège variable (malléoles, organes génitaux, parties déclives), qui s'installe insidieusement et qui indique au médecin les premiers signes rénaux bien autrement importants.

C'est la polyurie qui ouvre la scène.

L'action diurétique des sels de mercure a été connue dès la plus haute antiquité, et il nous suffit de rappeler l'emploi que firent Nothnagel et Fürbringer du calomel contre l'anasarque des néphrites, et les critiques que suscitèrent les dangers de cette thérapeutique.

Cette action diurétique fut également constatée au cours du traitement spécifique. Lang, Quincke, Lesser, Petersen la signalèrent au congrès de Leipzig en 1891. Elle fut récemment étudiée par Burgi (*Archives fur dermatologie*, 1906). D'après ces observations, la quantité d'urine est fonction de la quantité de mercure introduit : ces deux quantités sont absolument parallèles.

Les expériences nombreuses faites sur les animaux, bien que les résultats obtenus ne concordent pas toujours, permettent cependant de considérer cette polyu-

rie comme un premier signe d'irritation rénale. C'est une inflammation de l'épithélium rénal par le passage du mercure en quantité notable. Et, fait curieux bien étudié par Prévost, une dose de mercure, nettement toxique, amène de l'anurie, une dose légèrement toxique, de la polyurie. « C'est que », comme le dit Balzer, « la polyurie et la salivation sont des phénomènes en réalité pathologiques » ; l'irritation modérée amène une hyperactivité de la cellule glandulaire, l'action brutale la tue en supprimant sa sécrétion.

Un examen tout superficiel de cette urine augmentée dans la quantité permet d'y constater de l'*albumine*.

Observée par tous les auteurs au cours de l'intoxication mercurielle expérimentale, l'albuminurie a été étudiée dans ces derniers temps au cours du traitement hydrargyrique.

Cette albuminurie peut apparaître avant le traitement ou au cours du traitement spécifique.

Elle se note dans toutes les formes de ce traitement, aussi bien dans les cures par frictions que dans les injections de sels solubles ou insolubles, ou dans le traitement interne.

Elle est toujours très faible, comme quantité. Adler (*Dermatologische Zeischrift*. October 1905) qui a remarqué que cette albuminurie se rencontrait environ chez 5 0/0 des syphilitiques soignés, note que cette quantité est à peine perceptible. Elle ne dépasse pas 0,50 0/0, quoique Fürbringer ait trouvé 1 0/0.

Quelle est sa nature ?

Il est difficile de l'affirmer, et les travaux tout récents

de M. Bouchard laissent encore un doute sur la véritable nature de cette albumine. En réalité, il doit y en avoir plusieurs sortes. Les unes, qui appartiennent à la classe des nucléo-albumines naîtraient au niveau même des canalicules, et seraient le produit direct de la désintégration cellulaire. Les autres seraient le résultat de la transsudation des albumines du sang, au niveau des glomérules, et rentreraient dans la catégorie des sérines et des globulines.

Quel est son mode de production ?

L'affirmation de lésions rénales se traduisant par l'albumine, signalées par Wells, Blackhall et Falck avaient trouvé un premier contradicteur en Rayer, et l'école française, avec Renon et Fournier, nia d'abord la néphrite mercurielle dans ces conditions. Mais au congrès de Wiesbaden, en 1885, Fürbringer a magistralement examiné la question.

« Mon travail sur cette albuminurie, dit-il, dans son ouvrage, a été terminé, il y a deux ans, mais je ne l'ai pas publié, car il me manquait l'appui précieux pour les constatations chimiques, savoir : le contrôle de l'anatomie pathologique. Je l'ai attendu en vain pendant cinq ans ; et je n'ai pas perdu durant cette période, un seul malade par le fait de la syphilis secondaire, pas un seul du fait de son contrepoison, le mercure. Je vous demande donc de m'excuser si je n'attire ici votre attention autrement qu'au point de vue des observations purement cliniques, qui renouvellent la question agitée autrefois, ouverte de nouveau récemment, et qui à mon avis, ne manque pas d'intérêt.

Il règne une grande confusion entre les deux expressions : albuminurie et syphilis, et la cause en est que malgré le grand nombre d'observations isolées, il n'existe pas des recherches *méthodiques* sur l'albuminurie par la mercurialisation. A peine les avais-je commencées qu'un facteur tout-à-fait imprévu s'est mis à entraver le champ de l'étude proposée. En autres mots, je trouvais, avant l'emploi du médicament, souvent l'albuminurie, et l'albuminurie constituée de telle façon qu'on ne pouvait pas y supposer un phénomène physiologique, mais bien plutôt un processus syphilitique. Pour rendre plus clair mon travail, je vais faire d'abord un court résumé concernant l'action albuminurique du mercure, ensuite celle de la syphilis, et en dernier lieu des affections combinées qui leur sont propres, et qui paraissent parfois inexplicables pour un praticien.

Quelques auteurs qui ont parlé de l'albuminurie ou de la maladie de Bright toxique, ne parlent point du mercure, ou bien lui attribuent une importance pratique minime.

Je ne me suis servi, comme sujet de mes expériences, que de syphilitiques, non encore traités par le mercure et dont l'urine, examinée pendant quelques jours, fut reconnue libre de substances albuminoïdes. Alors seulement commençait la médication ; pendant le traitement, l'urine fut presque chaque jour examinée, au point de vue d'albumine, et je prie de croire que ce fut fait suivant les méthodes scientifiquement reconnues sûres. En procédant avec une telle précision, il est évident que, dans le nombre, il ne m'est resté que

peu de sujets pour mes observations. Pourtant j'ai pu garder un noyau de plus de cent Badois et Thuringiens pour mes observations spéciales.

Le résultat de mes recherches faites chez chacun de ces malades, et continuées pendant plus d'un mois fut celui-ci : *C'est que 8 0/0 sont devenus albuminuriques par suite du traitement mercuriel, donc, chaque douzième syphilitique dont les reins étaient sains, payait par l'albuminurie sa guérison des symptômes secondaires au moyen du mercure.* Je ferai remarquer ici encore, que les opalescences douteuses comptaient comme résultat négatif, et que seuls les troubles francs, sautant aux yeux, comptaient comme positifs. La manière dont le mercure fut administré n'avait pas grande importance, bien qu'on a pu constater un certain parallélisme suivant la quantité des doses administrées.

L'examen microscopique du dépôt du filtrage des urines, en moyenne claires, donna peu de chose, à part quelques constatations secondaires ; des cylindres hyalins en nombre variable, peu de cellules rondes, peut-être quelques épithéliums rénaux, à côté de grandes cellules plates de la vessie ; mais jamais de corpuscules sanguins rouges, jamais de cylindres épithéliaux ou à noyau foncé. Donc, un catarrhe rénal doit être aussi considéré, par sa nature anatomique, comme albuminurie mercurielle, comme une vraie néphrite diffuse, avec une participation réelle des épithéliums des canaux urinaires.

L'albuminurie apparaissait d'abord dans le courant de la deuxième semaine de la médication, minimale au

début, puis intermittente, pour devenir enfin régulière. Les malades sortaient de l'hôpital, pour la plupart albuminuriques, et ceux que j'ai revus après des mois ou un an, présentaient une urine libre d'albumine. *Donc, ce sont des lésions facilement réparables.*

J'ai dit plus loin « à l'exception d'un seul cas ». C'est un cas unique, intéressant sous beaucoup de rapports. Il s'agit d'un directeur d'une fabrique de produits chimiques, âgé de 30 ans, qui attrapa un chancre au doigt.

La roséole apparut au moment habituel. Au début même, le malade, cachant la maladie à son médecin, préparait les médicaments mercuriels lui-même. Inspiré par la lecture de Fournier, persuadé foncièrement de la toute puissance du divin mercure, il se l'incorporait sous toutes les formes possibles — en exagérant la théorie de Fournier — et cela pendant deux ans, malgré la disparition complète des phénomènes syphilitiques au bout de six mois. Pour vous donner une idée précise, je vous dirai qu'il a utilisé pendant trois mois, cinq grammes de Hg_{jodür} ; trois grammes de calomel ; égale quantité de Hg_{jodür} ; deux grammes de mercure métallique comme pilules bleues ; cinq frictions, chacune de trois grammes, d'onguent gris ; quantité égale de mercure en huile grise ; et enfin encore quelques suppositoires mercuriels. Malgré cet abus insensé, il ne s'est manifesté ni salivation, ni stomatite. A peu près au bout de vingt-deux mois, le malade, qui avait d'ailleurs bonne mine, remarqua dans ses selles une certaine quantité de sang et *l'urine qui, aupara-*

vant, ne contenait pas d'albumine, en décelait maintenant une quantité considérable.

J'ai mis le malade en observation. Bien que j'aie arrêté immédiatement tout emploi de mercure, son urine, pendant dix semaines encore, contenait de l'albumine, et les premiers jours jusqu'à 1 0/0. C'est une énorme quantité, qui nous a fait diagnostiquer une lésion rénale grave rendant celui-ci insuffisant. *Aucun phénomène spécial ne nous permettait de supposer la néphrite.* Sans aucun médicament, cette albuminurie disparut au bout de trois mois, d'une façon durable, et aucun symptôme de la syphilis n'apparut plus. Je ne peux m'expliquer le cas autrement que comme albuminurie par glomérulite consécutive à l'emploi excessif du mercure ».

Gübler et Hallopeau ont pensé que les albuminoïdes du sang pouvaient passer à travers le glomérule sans aucune lésion, et simplement en vertu de leur plus grande facilité de dialyse. Il n'y aurait donc plus besoin pour ces auteurs d'une lésion commençante du rein, pour expliquer cette albuminurie.

Et pourtant, avec les progrès actuels de l'anatomopathologie, il est bien difficile d'admettre cette opinion. L'étude minutieuse de lésions, faite expérimentalement, et dont nous avons résumé les traits principaux, montre nettement que l'albumine passe à travers les anses altérées des bouquets glomérulaires. Et, si les canalicules seuls ont souffert, indépendamment de toute lésion de l'appareil circulatoire, la présence dans l'urine

de nucléo-albumine montre que cette albumine a souvent son origine au niveau des cellules.

En un mot, l'insuffisance rénale, comme l'insuffisance hépatique, ne semble pas aller sans un trouble anatomique de la cellule rénale : il faut une lésion de l'élément glandulaire pour expliquer un défaut dans son fonctionnement.

La *cyindrurie* est le troisième grand signe rénal de l'irritation due au mercure, et de l'insuffisance fonctionnelle qui en résulte.

Sans entrer dans des détails que ne comporte pas cette courte étude, nous mentionnerons seulement les travaux de Fürbringer que nous avons résumés, de Welandier, d'Overbeck, de Karvonen.

Tout le monde connaît la morphologie des cylindres. « Ce sont, disent Cornil et Ranvier, des formations de matière hyaline, colloïde, leurs bords sont bien accentués et fortement ombrés, ils ne s'aplatissent pas sous la lamelle de verre. Leur forme est variable, ainsi que leur longueur et leur diamètre ; le plus souvent ils n'ont pas plus de 100 mues de long. Ils sont parfois contournés ; d'autres fois, courts et rectilignes. Avec un grossissement très fort, on voit qu'ils ne sont pas tout à fait homogènes, mais présentent souvent des granulations extrêmement fines. »

Quel est leur ordre d'apparition ?

Immédiatement après l'albumine, en général, on voit apparaître dans les urines d'abord des cylindres *hyalins*. Les cylindres *granuleux* viennent après, et ce n'est, ordinairement, qu'à la suite d'une inflammation

excessive et profonde qu'apparaissent les cylindres *épi-théiaux*.

Mais alors se trouve constituée, non plus une insuffisance passagère, une lésion irritative, susceptible encore de rétrocéder facilement, mais une véritable néphrite.

Quelle est la cause productive de ces cylindres ? Il s'agit évidemment d'un catarrhe des canalicules du rein, sous l'influence irritative du mercure, et Prévost a considéré, à juste titre, dans l'intoxication hydrargyrique moyenne, la cylindrurie comme une manifestation de l'action directe du mercure sur le rein.

Tels sont, rapidement esquissés, les grands signes cliniques qui traduisent, au cours du traitement spécifique, une insuffisance rénale fonctionnelle. Comme l'ont signalé tous les auteurs, l'*albuminurie* est à la base de cette symptomatologie : elle ne manque jamais.

Voyons maintenant quelle est la signification et la valeur clinique de cette albumine, et quelle part revient, dans sa production, le rein étant insuffisant, au mercure et à la syphilis.

Cette question est de la plus haute importance dans le cas qui nous occupe, car, comme nous le verrons plus loin, de l'origine différente de l'albumine découlent des indications différentes en ce qui concerne le traitement *spécifique*.

« Il n'est pas facile, dit Rayer (*Traité des maladies de reins*) de bien apprécier l'influence que peut exercer la syphilis constitutionnelle sur le développement de la néphrite albumineuse, car il est bien rare de voir

cette dernière maladie chez des individus atteints de la syphilis constitutionnelle, qui n'aient point été soumis à l'action d'autres causes, dont l'influence sur le développement de la maladie ne peut être contestée.

Parce qu'un individu a eu la syphilis, il ne s'ensuit pas nécessairement que la néphropathie intercurrente doive se rattacher à elle par les liens directs. Une infinité d'autres causes peuvent la produire sans que la syphilis intervienne, et une investigation des plus minutieuses ne suffit pas toujours à faire découvrir sa vraie nature. Gubler dit : « Lorsque les facteurs étiologiques d'une albuminurie vous échappent, cherchez la syphilis. »

Mauriac (*Arch. méd.* 1892 et dans un travail de 1886) montra qu'à toutes les périodes de la syphilis le rein pouvait être touché, et traduisit sa lésion par la présence de l'albumine dans les urines. *Il n'a pourtant pas tenu assez compte de l'action possible du traitement hydrargyrique*; plusieurs fois aussi dans les observations qu'il rapporte, on trouve signalé le refroidissement, comme ayant accompagné le début de la maladie.

Le traitement mercuriel, déjà incriminé par Wells et Blackall au commencement du siècle, peut, s'il est prolongé, prendre une plus grande part que la syphilis dans la production de l'albuminurie. Guntz, en effet, a relevé des résultats d'autopsies d'un grand nombre de syphilitiques, ayant été soumis à un traitement mercuriel, et il a constaté que dans plus de la moitié des cas, il y avait néphrite et dégénérescence graisseuse des reins. Peut-être pourrait-on taxer d'exagération cette

constatation, mais il faut faire remarquer qu'en Allemagne le traitement mercuriel est poussé plus loin qu'en France, où la réserve que l'on garde dans l'emploi de l'hydrargyre, explique la rareté des albuminuries consécutives.

Quoi qu'il en soit, faisons d'abord le diagnostic de la valeur fonctionnelle du rein par les diverses méthodes d'exploration que la clinique nous met entre les mains et nous examinerons ensuite ce qui peut nous permettre de faire d'un côté la part qui revient au mercure, et de l'autre celle du virus syphilitique dans la production de l'albuminurie.

I

Diagnostic de la valeur fonctionnelle du rein

TOXICITÉ URINAIRE

« Il faut, a dit Guyon, que le liquide urinaire soit toxique pour être normal. » Le rein, s'il fonctionne normalement, doit donc filtrer une urine qui renferme la plus grande partie des déchets rejetés par l'organisme vivant.

D'une part, la rétention de ces produits, dont quelques-uns sont de violents poisons, peut devenir une cause grave d'intoxication, que de récents travaux ont bien mis en lumière. D'autre part, la valeur toxique d'une urine mesure la valeur fonctionnelle du rein qui l'a sécrétée.

Tel est le principe de la méthode.

L'urotoxie est la quantité de centimètre cubes d'urine nécessaire pour tuer 1 kilogramme de lapin ; elle varie pour une urine normale entre :

Minimum. . . . 45 à 50 centimètres cubes

Maximum. . . . 55 à 60 —

Les indications fournies par l'expérience de la toxicité urinaire sur le lapin sont faciles à comprendre :

Toute toxicité faible indique une rétention organique des déchets urinaires, et il est facile de concevoir que si cette rétention persiste, les phénomènes d'auto-intoxication, les symptômes urémiques peuvent apparaître.

De nombreuses critiques, qu'il ne nous appartient pas de réfuter, ont été faites à cette méthode. Une seule cependant nous arrêtera un instant : c'est celle de *l'isotonie parfaite*, car elle a jeté un jour fâcheux sur une méthode que nous croyons capable de fournir d'utiles renseignements en ce qui concerne le fonctionnement rénal.

M. Masselin a récemment montré le non fondé de cette critique, en déterminant la toxicité de l'eau de l'Oureq par injection dans les veines d'un lapin. Les résultats obtenus montrent qu'il n'est nullement nécessaire que le produit injecté soit en *isotonie parfaite* avec le sérum du lapin qui reçoit l'injection.

PERMÉABILITÉ RÉNALE

« C'est, dit M. Achard, un procédé clinique, consistant à introduire dans l'économie, à dose déterminée,

une substance choisie en conséquence, et à étudier ensuite comment l'organisme l'élimine. »

L'élimination défectueuse de certaines substances fut observée au cours des maladies des reins. C'est ainsi qu'en 1820, Hahn reconnaissait chez un goutteux que l'essence de térébenthine ingérée ne communiquait pas à l'urine l'odeur habituellement observée. Rayer en 1837, fit une constatation analogue, à propos des asperges chez un néphrétique.

Dès lors, on fut conduit à rechercher le passage de certaines substances odorantes ou colorées par le rein, pour se rendre compte, par l'étude de l'élimination de ces substances, de la valeur fonctionnelle de cet organe.

1° *Bleu de méthylène*. — En 1897, MM. Achard et Castaigne employèrent le bleu de méthylène.

On injecte 5 centigrammes de bleu de méthylène sous la peau, et on suit, heure par heure, son apparition dans l'urine, à l'aide d'un réactif approprié.

« Normalement, disent MM. Achard et Castaigne, l'élimination commence de la dixième à la trentième minute. L'élimination du bleu est généralement précédée du passage de son chromogène. Elle ne cesse qu'entre la trente-cinquième ou la soixantième heures. »

Des notions complémentaires sont fournies par les irrégularités dans la *courbe d'élimination* du bleu.

Normalement, elle croît jusqu'à la troisième ou quatrième heure pour décroître progressivement : *c'est l'élimination continue cyclique*,

Anormalement, elle s'interrompt plus ou moins complètement pour reprendre. C'est ce que Chauffard

appelle *l'élimination dissociée, la cyanurie intermittente*.

2° *Phloridzine*. — L'épreuve de la glycosurie phloridzique à laquelle nombre de savants ont attaché leur nom, entre autres Achard et Delamarre, Von Mering, Munkowski, Richter, Hummel consiste à : « injecter sous la peau du malade, libéré de tout médicament, et surtout de salicylate de soude, et d'antipyrine, une solution légèrement chauffée de phloridzine à 1/100° à la dose de 1 centimètre cube. On recueille ensuite ses urines au bout d'une demi-heure, puis d'une heure, ensuite toutes les heures. Chaque échantillon d'urine est examiné et on recherche le sucre par la liqueur de Fehling avec dosage, si on veut faire une expérience complète. » (Marcel Deschamps.)

Normalement, le sucre commence à passer dans les urines au bout d'une demi-heure, d'une heure au plus ; la quantité éliminée oscille entre 0.50 et 2.50.

3° *Autres procédés*. — Nous rappellerons enfin le procédé à *l'iodure de potassium* ou de *sodium* qui est celui employé dans nos observations par M. Desmoulières, et dont l'application est d'un usage suffisamment courant pour que nous n'y insistions pas ici.

Quelle est la valeur de ces procédés ?

Réserve faite des différences qui existent dans le passage des diverses substances par le rein, signalées par Lépine, et qui font qu'il n'est pas possible d'inférer de la façon dont le rein se comporte avec une substance, celle dont il éliminerait les autres, ces méthodes sont susceptibles de rendre de grands services.

Au point de vue diagnostic elles permettent de différencier, dans une large mesure, les diverses affections rénales où le fonctionnement de l'organe est en cause.

Elles ont introduit une notion capitale, en montrant la discordance de l'élimination du bleu avec l'intensité de l'albumine : un rein presque imperméable peut ne donner qu'une albuminurie très minime.

Au point de vue pronostic, elles renseignent jour par jour sur les progrès ou la cicatrisation des lésions, sur la valeur fonctionnelle de l'organe, dont on peut suivre, pour ainsi dire, étape par étape, la *restitutio ad integrum* ou la déchéance progressive et fatale.

Et cette valeur pronostique ne concerne pas seulement les maladies primitives du rein, mais encore les affections où le rein est susceptible d'être lésé secondairement.

Au point de vue du traitement, ces diverses épreuves ont une grande importance thérapeutique. Un rein sain peut admettre des médicaments et un régime qui seraient un danger permanent pour un rein insuffisant. On peut donc par l'exploration de la perméabilité du rein, régler à la fois le traitement pharmaceutique et le régime alimentaire.

CRYOSCOPIE URINAIRE

C'est tout récemment, avec MM. Claude et Balthazard, que la *cryoscopie* s'est élevée à la hauteur d'une véritable méthode diagnostique ; les résultats déjà obte-

nus laissent espérer que l'on se trouve en présence d'un procédé appelé à un brillant avenir.

Deux hypothèses dominent la cryoscopie. La première est celle de Koranyi sur la sécrétion rénale. L'urine, pour cet auteur, se formerait de la façon suivante : le glomérule laisse filtrer de l'eau pure, chargée d'un seul sel : le chlorure de sodium. Dans les canalicules urinaires, l'eau est résorbée, et la solution salée se concentre. En même temps, elle se charge des matériaux qui constituent l'urine par un échange de *molécule à molécule* : une molécule de Na Cl retourne dans le sang, pendant qu'une molécule de principes extractifs passe du sang dans l'urine.

La seconde hypothèse est de MM. Claude et Balthazard, qui ont repris la théorie de Koranyi. Ces deux auteurs attribuent à la mesure de la concentration moléculaire de l'urine essayée le chiffre même de l'abaissement de congélation Δ . Ce nombre Δ compté en centième de degrés correspond au nombre de molécules contenues dans 1 centimètre cube de l'urine. Si, par exemple, on trouve que $\Delta = - 1^{\circ}30$, on dira que 1 centimètre cube de l'urine considérée, contient 130 molécules. La formule $\frac{\Delta V}{P}$, V étant le volume de l'urine, et P le poids du corps est appelée *diurèse moléculaire totale*.

Si l'on retranche de cette diurèse moléculaire totale le nombre des molécules chlorurées, on obtient la formule $\frac{\delta V}{P}$ qui est la *diurèse des molécules élaborées*.

Enfin le rapport $\frac{\Delta}{\delta}$ des molécules totales aux molécules élaborées est la mesure des *échanges moléculaires*.

Le rapport $\frac{\Delta V}{P}$ mesure l'activité de la circulation rénale : elle dépend du degré de perméabilité des épithéliums.

Le rapport $\frac{\delta V}{P}$ mesure la dépuration urinaire.

Ceci posé, MM. Claude et Balthazard ont dressé des tables dont nous reproduisons un modèle et qui permettent le diagnostic et le pronostic entre trois types :

Type d'insuffisance rénale ;

Type d'insuffisance cardiaque ;

Type cardio-rénal.

Table cryoscopique.

	Normal
Δ . Point de congélation de l'urine.	de 1°3 à 2° 20
$\frac{\Delta V}{P}$. Diurèse moléculaire totale	3.000 à 4.000
δ . Point de congélation des molécules élaborées.	
$\frac{\delta V}{P}$. Diurèse des molécules élaborées.	2.000 à 2.500
$\frac{\Delta}{\delta}$. Taux des échanges.	de 1.50 à 1.7

Rapports normaux.

$\frac{\Delta V}{P}$ $\frac{\Delta}{\delta}$ maximum	$\frac{\Delta V}{P}$ $\frac{\Delta}{\delta}$ maximum
1.000 1,10	4.000 1,7
1.500 1,20	4.500 1,8
2.000 1,30	5.000 1,9
2.500 1,40	5.500 2,
3.000 1,5	6.000 2,1
3.500 1,6	6.500 2,2

Parmi les trois types étudiés, un nous intéresse particulièrement : le type d'*insuffisance rénale*.

C'est le suivant :

Quelle que soit la valeur de $\frac{\Delta V}{P}$, le rapport $\frac{\Delta}{\delta}$ est toujours supérieur à celui qui figure dans le tableau précédent.

Le rapport $\frac{\delta V}{P}$ est inférieur à 2.000 et quand il est tombé au-dessous de 500, le pronostic est inquiétant.

En résumé, l'interprétation clinique des diverses valeurs est la suivante :

1° $\frac{\Delta V}{P}$ Normal entre 2.500 et 4.000.

Au-dessus de 4.000, tension artérielle augmentée.

Au-dessous de 2.500, tension artérielle diminuée.

2° $\frac{\delta V}{P}$ Normal entre 1.500 et 2.500.

Au-dessus, dépuration exagérée.

Au-dessous, *insuffisance de dépuration rénale*.

3° $\frac{\Delta}{\delta}$ Normal entre 1,4 et 1,7.

Supérieur, lésion rénale.

Inférieur, pronostic fatal.

4° Il faut enfin considérer le rapport entre $\frac{\Delta}{P} \frac{V}{\delta}$ et $\frac{\Delta}{\delta}$

car, de la discordance de ces deux rapports découle l'indication d'une altération épithéliale. Quand le rein est sain, elles correspondent aux chiffres que nous avons indiqués dans la table cryoscopique.

Quelle est la valeur de cette méthode ?

« La cryoscopie, disent MM. Claude et Balthazard, si elle est d'ores et déjà un élément pratique du diagnostic d'une affection cardiaque ou rénale, ou d'un état cardio-rénal, ne peut servir à indiquer la nature de la lésion. Elle renseigne sur l'état fonctionnel du cœur et du rein. Il faut déterminer non pas un point cryoscopique mais *des séries* de points cryoscopiques, car on obtient ainsi l'allure générale du fonctionnement organique, ce qui est déjà chose précieuse. »

On peut certainement affirmer avec Koranyi qu'il n'y a pas, à l'heure actuelle, de méthode plus propre à nous renseigner sur la perméabilité rénale. « Elle donne, disent MM. Vaquez et Bousquet, la mesure d'une grandeur physique, par conséquent, un chiffre indiscutable, et non une de ces distinctions qualificatives, vagues, dont nous sommes encore si encombrés, dans la chimie appliquée à la clinique. »

Perméabilité du rein au mercure.

RECHERCHES DE Hg DANS L'URINE

« Pour juger de l'action du mercure, un des meilleurs procédés consisterait à suivre son élimination, par les diverses voies et *surtout par l'urine*. Faute de savoir comment se fait cette élimination, le moment où elle commence, son maximum d'intensité et sa durée, on donne le mercure d'une façon trop empirique. » Balzer. (Congrès de médecine 1904.)

Le rein étant la principale voie d'élimination, il est bien évident que l'examen des urines doit donner les meilleurs renseignements sur la quantité de Hg éliminé, et renseigner par le fait même sur la valeur éliminatrice du rein.

Les méthodes de recherches du mercure dans l'urine sont au nombre de cinq :

Méthode électrolytique de Smithson, basée sur la décomposition par la pile de l'urine, convenablement traitée au préalable.

Méthode de Merget, basée sur la propriété qu'ont les vapeurs de mercure d'influencer les papiers enduits d'une solution saline d'un métal précieux.

Méthode de Farup, grâce à laquelle cet auteur et après lui Burgi, sont arrivés à déterminer les quantités de mercure au centième de milligramme.

Méthode de Jolle, qui ne peut donner que des résultats qualitatifs, mais qui décèle une quantité minimum

de Hg; moins de 0 gr. 0002 pour 100 centimètres cubes d'urine.

Méthode de Ludwig et Fürbringer. C'est la seule que nous décrirons, modifiée par M. Desmoulières ; et c'est à ce dernier que nous empruntons notre description.

« On prend 500 centimètres cubes d'urine qu'on acidule avec 10 centimètres cubes d'acide chlorhydrique ; pour détruire la matière organique, on ajoute 15 à 20 centimètres cubes d'une solution concentrée de permanganate de potasse et l'on chauffe jusqu'à ce que le liquide se décolore ; on laisse refroidir, on ajoute à nouveau du permanganate de potasse en solution et on chauffe presque à complète décoloration.

Ceci fait, on prend un tube de verre de 1 centimètre de large et de 10 à 15 de long, on l'étire d'un côté, de façon à avoir une ouverture effilée de 1 millimètre environ. On place dans le tube une spirale de cuivre rouge, une toile métallique de cuivre dont on aura coupé et roulé 2 ou 3 centimètres carrés. On relie ce tube par un tuyau de caoutchouc à la douille d'un entonnoir de grande taille dans lequel on verse l'urine à examiner.

Le liquide s'écoule lentement par l'orifice effilé après être entré en contact avec le cuivre ; il pourra être passé plusieurs fois.

Le mercure présent dans le liquide, forme un amalgame avec le cuivre et donnera à celui-ci un aspect argenté si la quantité de mercure est assez considérable.

Le cuivre amalgamé est séché et placé dans un tube de verre fermé à une extrémité et qu'on effilera légère-

ment à l'autre extrémité. Pour déceler le mercure on le chauffe et on le caractérise par l'iode comme il a été dit dans la première méthode.

Tels sont, rapidement exposés, les différents procédés cliniques d'exploration rénale.

Signalons, en terminant, la valeur pronostique du *rapport azoturique* qui, en mesurant la valeur fonctionnelle de la cellule hépatique, nous renseigne sur l'état général de l'organisme, et peut, dans certaines circonstances, fournir les indications les plus précieuses en ce qui concerne les suspensions et la reprise du traitement spécifique.

II

Diagnostic entre l'albuminurie mercurielle et l'albuminurie syphilitique.

Sans entrer dans les discussions interminables qui ont longtemps divisé les syphiligraphes, et en reconnaissant à l'albumine une double origine, nous allons rapidement exposer ce qui permet de différencier quelquefois cette double origine, car nous devons reconnaître avec Fürbringer que parfois les deux processus, irritation mercurielle et infection syphilitique, évoluent concurremment et prennent chacun leur part dans la production de l'albumine.

Quantité d'albumine. — Si vous ne voyez, dit Isay, dans sa thèse (Paris 1903), qu'une très faible quantité

d'albumine, méfiez-vous, elle n'est probablement pas spécifique. »

Et, en effet, la quantité d'albumine donne très souvent un premier soupçon.

Si, au contraire, cette albumine est très abondante, il faudra penser à une néphrite syphilitique.

Enfin, si l'albumine apparaît insidieusement au cours du traitement mercuriel, elle pourrait encore avoir une origine *a frigore* comme l'a soutenu Rénon. Cependant les nombreux travaux de l'école allemande, avec Fürbringer, Welandier, Adler, tendent à restreindre de plus en plus le cadre de ces accidents d'insuffisance *a frigore* pour en faire des néphrites mercurielles.

Traitement spécifique. — « La plupart des auteurs, a dit Rutten dans sa thèse (*Difficultés dans le diagnostic des lésions rénales syphilitiques*) qui ont fait une étude d'ensemble de la néphrite syphilitique, s'accordent à reconnaître l'importance de la valeur thérapeutique du mercure pour poser le diagnostic étiologique des accidents rénaux secondaires. Assurément, dans les cas relativement fréquents où le traitement diminue rapidement et supprime même tout symptôme de néphrite, la question est bientôt résolue. Au contraire, dans les cas nombreux où la lésion persiste et continue à évoluer, le problème se pose infiniment plus délicat. »

Si, sous l'influence du traitement mercuriel, l'albumine diminue, aucun doute : elle était de nature syphilitique, et, ici, le mercure a agi comme antidote de la maladie spécifique.

Article II

Indications thérapeutiques générales.

Il n'est pas facile d'indiquer d'une façon schématique la conduite à tenir en présence d'une albuminurie au cours du traitement mercuriel.

Deux points essentiels sont tout d'abord indiqués :

Soit que l'on soupçonne l'insuffisance rénale, soit que celle-ci ait été constatée, *se renseigner aussi exactement que possible sur l'état du rein.*

Il suffit évidemment pour cela d'avoir recours aux différentes méthodes d'exploration clinique du rein, que nous venons de résumer.

Mettre avant tout le malade *au régime lacté.*

Nous ne discuterons pas ici les avantages du régime lacté, pas plus que nous ne parlerons du régime déchloruré. Le premier est universellement admis, et il est certain qu'il suffit très souvent à faire baisser le taux de l'albumine, sinon à la faire disparaître et d'autre part, nous ne sommes pas partisan du second.

Voyons maintenant ce qui concerne le traitement spécifique.

Il n'est évidemment pas possible, ici non plus, de donner des règles générales, car trop de facteurs peuvent être en cause pour que l'on puisse trancher d'une façon absolue.

Si la quantité d'albumine est très faible, Isay conseille d'instituer « un traitement doux par injections de sels solubles, et très prudemment ».

Si l'albumine est très abondante G. Lyon conseille le « traitement mercuriel, même avec l'huile grise ».

Entre ces deux cas extrêmes, tous les intermédiaires sont possibles.

Remarquons que le traitement mercuriel peut trancher par lui-même de la nature de la lésion rénale. Cependant « il est de toute nécessité dans ce cas d'albuminurie considérable que l'origine syphilitique de celle-ci soit bien diagnostiquée. » On se rappelle, en effet, les désastres qui suivirent l'application du traitement diurétique aux néphrites, en employant le calomel, comme le préconisait Nothnagel.

« De même que dans le pytalisme provoqué par le traitement mercuriel », dit Fürbringer, « ce traitement doit être suspendu, de même dans l'albuminurie qui apparaît pendant ce même traitement, l'administration du mercure doit cesser. Mais, en ce qui concerne l'albuminurie propre à la seconde période de la syphilis, et quand on a diagnostiqué cette albuminurie comme étant d'origine syphilitique, là, il faut sans aucune hésitation employer le traitement mercuriel. »

La question vient de se représenter ces jours-ci, à la séance de la Société médicale des hôpitaux du 10 mai 1907, sur une observation de M. Lévy-Fraenkel, dans laquelle le traitement spécifique par injections de benzoate, en améliorant les accidents rénaux d'une néphrite chronique, avec anasarque, avait montré l'origine syphilitique de l'affection, que laissaient soupçonner, d'ailleurs, du ptosis et de l'inégalité pupillaire. Après avoir entendu les communications de MM. Le Gendre,

Siredey, Moty, Rist, Marcel Labbé, Balzer, montrant les unes, la guérison des lésions rénales par le mercure, et les autres, leur aggravation, M. Widal a conclu de la façon suivante : « Dans la néphrite syphilitique secondaire, qui éclate, avec toute la séméiologie dramatique de la néphrite scarlatineuse, l'albuminurie peut rétrocéder et la maladie marcher vers la guérison par le simple repos, et le régime déchloruré, sans intervention du traitement mercuriel.

Ainsi, une malade entrée à l'hôpital en pleine éruption secondaire avec des œdèmes et 64 grammes d'albumine par litre, chiffre énorme que l'on ne constate que dans ces néphrites syphilitiques secondaires, n'avait plus que des traces d'albumine après cinq jours de lit avec régime déchloruré sans intervention d'aucun médicament ; après huit jours, il n'y avait même plus trace d'albumine, et les œdèmes s'étaient effondrés parallèlement.

Il est des cas où l'action du mercure semble même nocive. Ainsi, chez un malade atteint de néphrite syphilitique secondaire avec gros œdèmes et albuminurie moyenne oscillant entre trois et cinq grammes, l'albumine augmenta légèrement sous l'influence du traitement spécifique, en même temps qu'apparaissaient rapidement des phénomènes d'intoxication mercurielle, si bien que l'on dut suspendre l'usage du médicament.

D'autre part, beaucoup de cas de néphrite syphilitique secondaire terminés par la mort avaient pourtant été traités par la médication mercurielle intensive. Il faut donc conclure que le traitement hydrargyrique

de la néphrite syphilitique secondaire peut avoir des dangers, qu'il est en tous cas souvent inutile, et qu'on ne doit pas l'appliquer sans en avoir recherché soigneusement les indications.

En présence d'un cas aussi typique que celui dont nous avons parlé plus haut, dans lequel les accidents rénaux secondaires ont disparu complètement en huit jours par le repos et le régime, et en présence, d'autre part, des nombreux cas dans lesquels on voit le traitement spécifique aggraver ces accidents, il est logique de conclure qu'il y a tout intérêt à mettre le malade au régime et au repos pendant une huitaine de jours avant d'instituer un traitement spécifique qui devra être surveillé de très près ».

Pour nous, l'indication fondamentale sera donnée par *l'état du rein* et l'analyse minutieuse, suivie jour par jour, nous permettra de varier la dose du médicament et les formes du traitement, de le diminuer ou de le supprimer complètement, suivant l'état du filtre rénal. Et nous concluons avec M. le professeur Gaucher.

« L'albuminurie n'est pas toujours une contre-indication au traitement mercuriel, notamment au cours de la grossesse et dans le traitement des néphrites spécifiques. *Ce qu'il faut surveiller avant tout c'est la perméabilité rénale et la toxicité urinaire.* Quand ce dernier examen donne des résultats qui ne sont pas satisfaisants, cesser le traitement mercuriel et instituer le régime lacté. »

Nous devons signaler ici une méthode toute récente que M. Boisseau préconise dans sa thèse de Paris: *In-*

dication du traitement de la syphilis par injection d'iodure de potassium.

« Les injections locales de KI, dit-il, seraient avantageusement utilisées, concurremment avec le traitement mercuriel, dans le cas où l'ingestion du médicament sera impossible. *Elles doivent à elles seules remplacer le traitement hydrargyrique ou ioduré général, quand le malade ne peut supporter ni l'un ni l'autre à cause d'une mauvaise dentition ou d'une insuffisance rénale.* Elles n'occasionnent jamais d'intoxication et constituent, soit un adjuvant du traitement mercuriel, soit un moyen curateur isolé dans les cas qui nous occupent. » Attendons que cette méthode ait fait ses preuves.

Une dernière question se pose: Y a-t-il danger à reprendre le traitement mercuriel à la suite d'accidents ultérieurs, quand le malade a présenté de l'albumine au cours d'un premier traitement hydrargyrique?

Adler a étudié cette question et a montré qu'il se fait le plus souvent une *accoutumance* du rein au toxique, et qu'un rein qui a présenté de l'albumine à un premier traitement, peut en supporter un second quelquefois sans fléchir. Il n'y a donc pas dans ce cas de contre-indication d'un nouveau traitement, à condition de *surveiller attentivement le fonctionnement rénal.*

OBSERVATIONS

Observation I. — *Intoxication mercurielle d'origine thérapeutique. Mort. Autopsie*, par MM. LENOIR et CAMUS (*Soc. Méd. des Hôpitaux*, 12 janvier 1906). Thèse de LANDOWSKI (Paris, 1907).

X..., journalière, entre à l'hôpital Saint-Antoine pour une stomatite ulcéreuse et gangréneuse intense.

Deux mois auparavant, elle avait une écorchure sur une des grandes lèvres (chancre ou syphilide érosive).

La malade est soumise au traitement mercuriel, et reçoit à huit jours d'intervalle, quatre injections sous-cutanées de sept gouttes d'huile grise, chacune dans les muscles de la fesse; c'est-à-dire une dose de mercure que l'on peut évaluer à 28 ou 30 centigrammes de mercure métallique.

Trois jours après la dernière injection, la malade ressent tous les symptômes d'une stomatite et entre à Saint-Antoine

Son état général est mauvais; les urines sont fortement albumineuses; il n'y a ni œdème, ni céphalée, mais un état de torpeur et d'apathie, en un mot, une asthénie profonde.

Douze jours après l'entrée à l'hôpital, et malgré le traitement (lait et chlorate de potasse) l'état local et l'état général se sont encore aggravés ; les urines contiennent 0 gr. 60 d'albumine.

Les jours suivants, l'état s'aggrave encore ; la stomatite devient gangréneuse ; les urines contiennent de 2 à 3 grammes d'albumine. Les vomissements apparaissent enfin, et la malade succombe dans l'hypothermie (température 35°5 et 34°5, douze heures et six heures avant la mort) après un mois de séjour à l'hôpital.

A l'autopsie, les reins pèsent 145 grammes chacun ; ils sont de volume et d'aspect extérieur normaux, la décortication est facile. A la coupe, ils présentent un aspect très pâle, blanc jaunâtre, particulièrement au niveau de la substance corticale.

A l'examen microscopique, après fixation et inclusion, coupe à la paraffine et au collodion., on observe des lésions manifestes de néphrite aiguë toxique, dégénératives, prédominantes sur les tubes contournés dont l'épithélium est très altéré avec dégénérescence granuleuse et granulo graisseuse (fixation à l'acide osmique). Les cellules bourrées de blocs granuleux présentent de la tuméfaction trouble ; les limites intercellulaires ont disparu. Les noyaux se colorent assez mal par places. On note de l'infiltration embryonnaire intertubulaire. Les glomérules présentent comparativement peu de lésions ; on trouve quelques petits foyers hémorragiques microscopiques entre les tubes, particulièrement dans la substance médullaire.

Observation II. — De MM. de BEURMANN et GRANDCHAMP in thèse de LANDOWSKI (Paris, 1906).

Une femme de 25 ans, syphilitique, fut traitée dans un hôpi-

tal de Paris, en mars 1906, par l'huile grise. Elle reçut, après qu'on se fût assuré qu'elle n'avait pas d'albumine, une première piqûre, renfermant 0 gr. 10 de mercure métallique.

Huit jours plus tard, elle revint et se dit améliorée. On pratiqua alors une injection de mercure. Aussitôt après cette deuxième piqûre, elle ressentit une lassitude marquée, pâlit et se trouva mal. Ce fut alors qu'un peu tardivement le médecin examina sa bouche et constata un début de stomatite, consistant en un enduit opalin près de la molaire inférieure droite. Il lui conseilla alors d'aller dans le service de M. le Dr de Beurmann, où elle fut admise le jour même.

La malade ne présentait pas d'exfoliation, mais une teinte bleuâtre, cyanotique des tissus, et avait les extrémités froides. On ne peut, chez elle, rien déceler d'organique. Elle n'avait aucun signe pulmonaire, pas d'albumine, pas de diarrhée.

Pendant quinze jours, elle demeura dans le service et fut soumise au régime lacté absolu, puis elle sortit améliorée, mais non guérie.

Dix jours plus tard elle rentre une seconde fois à l'hôpital. Son état s'est aggravé considérablement sans qu'elle ait repris le traitement mercuriel. Elle souffre d'une diarrhée incoercible, de nausées et de vomissements. Tout le corps présente une desquamation très abondante, et l'on détache de larges lambeaux épidermiques. La peau est d'ailleurs crevassée. On traite ces accidents cutanés par le liniment oléo-calcaire.

Le facies est bouffi, les bras et les jambes sont très fortement œdématisés.

Elle a de la suppuration des conjonctives.

L'inspection de la bouche est rendue impossible par un trismus très marqué. Son haleine n'est cependant pas très

mauvaise. Il n'y a pas d'adénopathie sous-maxillaire marqué.

Cependant la malade ressent de vives douleurs dans la gorge et la déglutition est très difficile.

La respiration est rendue très difficile par l'occlusion presque permanente des narines, qu'il faut souvent déboucher.

On l'ausculte tous les jours sans trouver, jusqu'au dernier moment, aucun signe pulmonaire ou cardiaque.

Les urines sont rares, et l'on est même forcé de la sonder pour en obtenir une quantité suffisante pour l'analyse. Le troisième jour, on note 0 gr. 50 d'albumine par litre, quantité qui n'a jamais été dépassée.

La température oscille entre 38°8 le matin et 39°9 le soir pendant cinq jours. Le matin du sixième jour, elle s'élève à 40°9 et 39°8 le soir. La malade meurt brusquement dans la nuit. Pendant ce deuxième séjour il n'y avait eu d'amélioration d'aucune sorte, ni de sa dermatite, ni de la diarrhée, malgré l'opium, ni de la stomatite malgré les lavages répétés à l'eau oxygénée, les attouchements à la teinture d'iode; ni des autres symptômes, malgré le régime lacté absolu, et l'emploi du sérum à haute dose.

A l'autopsie, la bouffissure et l'œdème généralisé frappent tout d'abord. Malgré la décomposition déjà assez avancée, on peut constater l'absence de lésions anciennes ou récentes du poumon, le simple état congestif du foie et la congestion des deux reins, qui présentaient un piqueté hémorragique, mais on n'en trouva pas dans l'intestin.

L'examen histologique des organes fut pratiqué par M. Rubens Duval, sur des fragments fixés au sublimé iodé.

Les reins présentaient des lésions considérables, mais presque uniquement récentes. Vaisseaux sanguins, congestion extérieure

aboutissant en certains points, à des ruptures des capillaires et à des hémorragies interstitielles. Cette congestion est surtout marquée autour des tubes contournés, tandis que les glomérules renferment peu de sang.

La plupart des glomérules semblent absolument normaux, et quelques-uns seulement sont atrophiés et scléreux. Les tubes urinifères dilatés ont un épithélium granuleux et trouble, et dans certains tubes, on note un début de dégénérescence graisseuse.

En certains points, notamment dans la capsule, il y a une ébauche d'abcès du rein, constituée par des amas leucocytaires, nombreux polynucléaires et mononucléaires.

En certains points, il y a des nodules inflammatoires diffus, constitués par un stroma conjonctif très peu abondant, formé de cellules conjonctives à protoplasma acidophile et grenu. Dans les mailles très lâches du stroma sont répandus un grand nombre de polynucléaires et de mononucléaires. Les tubes urinifères qui traversent ces foyers inflammatoires sont dissociés, et plus ou moins détruits. Les espaces situés entre les tubes urinifères sont eux-mêmes agrandis et distendus par un œdème interstitiel où émigrent des leucocytes.

Observation III (Prise dans le service de M. le Dr GAILLARD à Lariboisière; dans la thèse de Paris 1906 du Dr GUÉRIN ; *Influence du mercure sur les reins.*

L. D..., 17 ans, chemisière, entre le 20 juin 1905, salle Aran.

Rien de particulier dans ses antécédents, sauf prédisposition aux bronchites, quelques maux de gorge. L'accident initial, syphilitique, remonte environ à deux mois.

Traitée à Saint-Louis, pour céphalée, plaques muqueuses, alopécie, elle reçoit cinq piqûres d'huile grise ; elle entre à Lariboisière le 20 juin, trois jours après sa sortie de Saint-Louis, pour point de côté droit et frissons. L'haleine est fétide, la langue saburrale, température : 37°, submatité au sommet droit en arrière : *l'urine contient 0,50 d'albumine.*

21. — Rien de nouveau.

22. — Expectoration légèrement hémoptoïque.

23. — Injection de 1 centimètre cube d'huile au calomel.

24. — Stomatite légère, salivation, diarrhée, deux selles le jour, dans la nuit douleur intense dans la fosse iliaque droite. Cette douleur est spontanée, exagérée par la pression : *l'albumine augmente notablement.*

Les jours suivants, les symptômes s'atténuent progressivement et deux semaines plus tard la malade ne présente plus trace d'albumine dans les urines.

En résumé, albuminurie consécutive à cinq injections d'huile grise et augmentée par une piqûre au calomel.

Observation IV (Inédite, due à l'obligeance du Dr VIGER, d'Abbeville).

Le nommé H..., que je vis en 1901, exerçait la profession de cordonnier ; il était porteur sur la cuisse gauche d'une longue traînée d'ulcérations syphilitiques tertiaires, commençant à la partie antérieure du membre, à 15 centimètres environ de sa racine, et se terminant à sa face interne au niveau du sommet de la rotule. Ces ulcérations gommeuses étaient les unes dispersées, à la partie supérieure de la région malade, les autres

groupées, en bouquet, à la face interne et inférieure de la cuisse, où elles paraissaient résulter de la fonte d'un infiltrat étendu et diffus.

Les ulcérations isolées se caractérisaient par une perte de substance d'une profondeur de 2 centimètres dont le bord régulièrement ovulaire ou circulaire était taillé en falaise, entouré d'une auréole brunâtre, à fond anfractueux, blanc jaunâtre, bourgeonnant peu et ne produisant qu'un exsudat filant et visqueux.

Les ulcérations confluentes affectaient des formes allongées polycycliques, en trèfles avec des zones de cicatrisation à divers degrés semées de régions encore bourgeonnantes.

Ces lésions remontaient à plusieurs années ; elles n'avaient été l'objet d'aucun traitement par la raison qu'elles étaient indolores. Le sujet se souvenait avoir contracté la syphilis dans sa jeunesse et avoir pris irrégulièrement du mercure sous forme de pilules pendant environ deux ans. Sans être vraiment alcoolique, il n'était pas ennemi de l'alcool, bien entendu ; je ne constatai pas chez lui d'autre affection. Son pouls était celui d'un artério-scléreux, mais les organes de la circulation et les émonctoires n'offraient pas de troubles sur lesquels il attirât l'attention.

Je le soumis à l'iodure de potassium, au régime lacto-végétarien, puis de 4 grammes d'iodure par vingt-quatre heures pendant les huit premiers jours, nous passâmes à 6 grammes. La cicatrisation, au bout d'une quinzaine de jours, avait fait de très rapides progrès. Le seul incident qui la marqua fut de légères hémorragies que je réprimai avec le nitrate d'argent ; pansements secs. Une semaine après, alors qu'il ne restait pour ainsi dire plus rien, notre sujet fut pris de vomissements ; le

lait ne passait plus. Ces vomissements devinrent incoercibles, et se compliquèrent d'anurie, de pouls filiforme et d'insomnie. En deux jours le malade succombait avec le rythme respiratoire de Cheyne Stokes sans œdème des membres. Comme il avait une diarrhée continuelle, son urine ne put être recueillie. L'entourage eut la conviction que la suppression de cet exutoire avait étouffé le patient. Pour ma part, je suis convaincu que ce vieux syphilitique, suppurant depuis plusieurs années, plus ou moins alcoolique, artério-scléreux, avait des reins à fonctionnement tout à fait imparfait, par suite d'accidents d'insuffisance anciens, remontant à son traitement mercuriel, et dont l'évolution torpide n'avait jamais attiré l'attention.

L'administration de l'iodure, soit en augmentant l'intoxication latente de l'organisme, soit en accroissant l'insuffisance rénale par congestion des reins, a précipité l'évolution de l'affection urémique antérieure.

Observation V (*Personnelle, inédite, prise dans le service de M. le professeur GAUCHER à Saint-Louis.*)

Le nommé Jean D..., âgé de 27 ans, employé de commerce, entre dans le service le 26 février 1907. Il est atteint d'un psoriasis depuis l'âge de 11 ans, avec alternatives de guérison et de nouvelles poussées.

Il y a deux ans, le malade s'est marié, et cinq mois après, il est allé consulter un docteur pour une nouvelle éruption, siégeant principalement sur les mains. Le médecin diagnostiqua alors la syphilis et donna le traitement spécifique au malade.

Celui-ci prend du sirop de Gibert pendant cinq mois, ce qui

amène une intolérance gastrique extrême avec vomissements et céphalalgie. Le médecin le met alors aux piqûres de benzoate : une piqûre tous les deux jours pendant un mois, puis une par semaine pendant cinq semaines. Enfin le malade se fait des frictions d'onguent gris pendant huit ou dix jours.

A la fin de ce traitement, en décembre 1906, le malade s'aperçoit un matin que sa vue a baissé considérablement ; ses paupières sont enflées, ainsi que ses malléoles. Le médecin constate alors de l'albumine dans les urines. Le malade est mis au régime lacté et cesse le traitement mercuriel.

Le 15 janvier. — Le malade est pris dans la nuit de céphalalgie intense avec fièvre ; on fait l'analyse des urines et on trouve 4 gr. 44 d'albumine par litre, le malade urinant 3 litres, cela donne 12 grammes d'albumine par vingt-quatre heures. On met le malade au régime lacté absolu et à la diète hydrique. Le taux de l'albumine descend à 1 gr. 50 par litre avec 4 litres d'urine par jour.

Le malade reprend alors le traitement mercuriel à la fin de janvier sous forme de frictions pendant quatre jours. Pendant ces frictions, le taux de l'albumine monte à 2 gr. 80 par litre.

Le malade est repris d'une nouvelle crise de céphalée avec algidité pendant deux jours, et entre alors à l'hôpital Saint-Louis.

Actuellement, on constate une légère éruption de psoriasis aux coudes, aux avant-bras et aux mains, avec quelques éléments sur l'abdomen et le dos, mais sans aucun signe d'accident spécifique. Il y a un peu d'œdème aux parties déclives (région fessière et sacrée) et le malade se plaint surtout de sa vue qui est très faible et l'empêche de distinguer les objets à une distance très restreinte. Quelques râles humides dans toute la hauteur des deux poumons.

On institue comme traitement le régime lacté avec 4 litres de lait par jour.

Les urines recueillies soigneusement ont donné les résultats suivants à l'analyse qui en a été faite par M. Desmoulières, pharmacien de l'hôpital Saint-Louis, lequel a eu la bienveillance de nous les communiquer.

1^{er} mars. — Volume en vingt-quatre heures : 3.500 centimètres cubes.

Albumine par litre : 1 gr. 870.

— par vingt-quatre heures : 6 gr. 545.

3 mars. — On recueille l'urine des vingt-quatre heures pour faire le dosage des chlorures, le malade étant au régime lacté. Le dosage de NaCl dans le lait absorbé donne 1 gr. 989 par litre.

6 mars. — On met le malade au régime déchloruré (pommes de terre, beurre, pain sans sel, viande crue, eau).

L'analyse des urines donne :

Volume par vingt-quatre heures : 3.400 centimètres cubes.

NaCl par litre : 3 gr. 978.

NaCl par vingt-quatre heures : 13 gr. 525.

(Le malade était au régime déchloruré, mais a mangé des gâteaux en cachette.)

Albumine par litre : 3 gr. 10.

— par vingt-quatre heures : 10 gr. 540.

On recherche la perméabilité rénale par l'épreuve de l'iodure de potassium dans les urines. Le malade prend à 3 heures du soir le 7 mars 0 gr. 50 d'iodure de potassium : la recherche de l'iode donne les résultats suivants :

6 heures du soir. présence nette.

9 heures — *id.*

Neuiliés

12 heures du soir	présence nette.
3 heures du matin	<i>id.</i>
6 heures —	<i>id.</i>
9 heures —	<i>id.</i>
12 heures —	<i>id.</i>
3 heures du soir	<i>id.</i>

Pendant les vingt-quatre heures suivantes présence nette, élimination normale.

10 mars. — L'analyse des urines donne :

Volume par vingt-quatre heures : 1.800 centimètres cubes.

NaCl par litre : 2 gr. 749.

NaCl par vingt-quatre heures : 4 gr. 848.

Albumine par litre : 4 gr. 12.

— par vingt-quatre heures : 12 gr. 800.

Augmentation légère de l'albumine à la suite du régime déchloruré. Reprise du régime lacté.

17 mars. — L'état général est bien meilleur à la suite du régime lacté.

Volume par vingt-quatre heures. 2.000 cc.

Albumine par litre 2 gr. 50.

Observation VI (*Personnelle, inédite*, prise dans le service de M. le professeur GAUCHER à Saint-Louis).

La nommée Berthe B... entre le 26 janvier 1907. Elle présentait depuis huit jours une éruption à peu près généralisée en avant du thorax et dans la région interscapulaire et qui offre tous les caractères objectifs de syphilides lichénoïdes. L'éruption est apparue brusquement dix jours après avoir pris un

traitement à la bromocarpine. Aucun signe de syphilis à la région vulvaire. Les amygdales sont rouges et volumineuses, mais la malade dit les avoir souvent comme cela surtout au moment de ses règles. Maux de tête violents depuis plus d'un mois.

Il y a dix mois, la malade a présenté, à la suite d'une peur, dit-elle, de petites plaques rouges disséminées sur le corps, ayant duré un mois environ.

En somme, le diagnostic est syphilis probable : on donne des pilules.

2 février 1906. — La malade a commencé de prendre les pilules le vendredi, et le lundi l'éruption avait disparu, mais ce jour elle eut des troubles gastriques et des vomissements à la suite desquels elle présenta pendant vingt-quatre heures une éruption sur la face. Le traitement fut suspendu.

10 mars 1906. — La malade présente sur la face une éruption de syphilide papuleuse. Elle a des plaques muqueuses dans la gorge. On reprend le traitement sous forme de piqûres.

20 mars 1906. — Bon état. La lésion est à peu près guérie après huit piqûres. Traitement continué.

27 mars 1906. — La malade présente des plaques muqueuses sur l'amygdale et un peu de laryngite. Le traitement est continué par des piqûres et inhalations d'eucalyptus.

3 avril 1906. — Bon état. Le traitement est suspendu.

10 avril 1906. — La laryngite persiste. On reprend les piqûres.

1^{er} mai 1906. — La laryngite s'améliore, mais la malade présente une alopecie.

On reprend les piqûres pendant huit jours et après repos.

8 mai 1906. — Bon état. Le traitement est suspendu.

22 mai 1906. — On reprend les piqûres.

5 juin 1906. — La laryngite persiste très intense: les piqûres sont continuées.

12 juin et 3 juillet 1906. — Amélioration très nette.

24 juillet au 18 septembre 1906. — Le bon état persiste. La malade prend des pilules.

Du 18 septembre au 15 janvier 1907. — Pas d'accidents. La malade prend toujours des pilules.

15 janvier 1907. — Depuis le 9, la malade présente de l'œdème bilatéral des jambes actuellement très prononcé et remontant jusqu'aux genoux. On ne peut analyser les urines, la malade ayant ses règles.

22 janvier 1907. — L'œdème est encore très marqué ; la malade a 3 grammes d'albumine.

26 janvier 1907. — L'œdème a diminué, mais l'albumine persiste ; la malade entre dans le service et est mise au régime lacté absolu. M. Desmoulières pratique l'analyse des urines et la recherche de la perméabilité rénale.

26 janvier 1907. — Rapport azoturique : 81 1 0/0.

Urée. 5,92 par litre.

Albumine 4,82 par litre.

Le rapport azoturique très faible fait suspendre le traitement et l'on cherche l'élimination par l'iode.

On donne le 31 janvier à 3 h. 1/2 du soir 0 gr. 50 d'iodure de sodium. On en trouve encore des traces le 5 février au matin. L'élimination intermittente a duré six jours au lieu de deux jours et demi à trois jours; elle a fourni les résultats suivants :

Prise à 3 h. 1/2 le 31 janvier de 0,50 de NaCl.

31 janvier. — 4 heures du soir 0.

5 h. 3/4 légères traces.

10 heures	—	très net.
12 heures	—	très abondant.
2 heures du matin		id.
3 h. 1/4	—	id.
5 heures	—	id.
10 h. 1/2	—	id.

1^{er} février. — 12 h. 1/2 du soir présence d'iode.

3 heures	—	id.
5 heures	—	id.
7 heures	—	id.
11 heures	—	id.
2 heures du matin		id.
5 heures	—	id.
7 heures	—	id.
9 heures	—	id.

2 février 1907. — 1 h. du soir traces sensibles.

3 heures	—	très faibles.
5 heures	—	id.
7 heures	—	nettes.
11 heures	—	0.
3 h. 1/2 du matin		0.
5 heures	—	0.
7 heures	—	traces faibles, nettes.
9 heures	—	0.
10 heures	—	0.

3 et 4 février 1907. — De 10 heures du matin le 3 jusqu'à 10 h. 1/2 le 4, on n'a de réaction que dans le verre de 10 h. 1/2, dernier verre.

5 février 1907. — Le 4 à 9 h. 1/2 du soir, traces. A 6 h. 3/4 du matin traces, mais rien entre les deux heures.

6 février 1907. — Le 5 à 11 heures du soir : traces. A 5 heures et 9 heures du matin : traces très faibles.

7 février 1907. — Aucune réaction positive.

8 février 1907. — Pas d'iode.

12 février 1907. — Albumine : 3 grammes par litre.

Durant six jours le taux de l'albumine varie entre 5 et 6 grammes par jour sans autre traitement que le régime lacté.

18 février 1907. — On injecte 1 centigramme de benzoate. Pendant quatre jours, aucune variation d'albumine : 6 grammes.

23 février 1907. — Le mercure étant bien toléré, on injecte 2 centimètres cubes.

24 février 1907. — Albumine : 8 grammes.

25 février 1907. — Albumine : 4 grammes. Aucun signe fonctionnel ou physique.

26 février 1907. — Albumine : 7 grammes.

27 — — — 12 gr. Suppression du mercure.

28 — — — 5 grammes.

1^{er} mars 1907. — — — 8 gr. Rap. azoturique : 83,7 0/0

2 — — — — 9 gr.

3 — — — — 7 gr. 5.

4 — — — — 4 gr.

5 — — — — 4 gr. 5.

6 — — — — 5 gr.

7 — — — — 5 gr. 5.

8 — — — — 4 gr.

9 mars 1907. — La malade sort du service, mais doit revenir faire examiner son urine.

10 mars 1907. — Albumine : 5 grammes.

17 mars 1907. — La malade ayant eu ses règles, l'analyse d'urine est restée sept jours sans être faite. On trouve 3 grammes d'albumine.

18 mars 1907. — Albumine : 4 grammes.

CONCLUSIONS

« On meurt surtout par le rein » a dit Brouardel. L'importance et le nombre des accidents dus à l'insuffisance rénale, que de récentes études mettent de plus en plus en lumière, justifient pleinement cette parole. Et comme c'est principalement par le rein que s'éliminent la plupart des médicaments, c'est faire œuvre utile que de chercher ce que devient cette élimination quand le rein ne fonctionne plus normalement.

I. — Les accidents que peut causer le mercure par son passage à travers le filtre rénal sont aujourd'hui bien connus, mais il a fallu les progrès de l'anatomopathologie et de la chimie pour suivre les diverses phases de cette insuffisance fonctionnelle de l'organe. L'histoire de l'influence du mercure sur le rein est de date récente.

II. — *Le mercure s'élimine surtout par le rein* et ceci quelle que soit la voie d'absorption employée. L'import-

tance de cette dernière est d'ailleurs secondaire, bien que le mercure ait son maximum d'action quand il est introduit directement dans le torrent circulatoire ; son action sur le rein est insignifiante dans les inhalations.

Cette élimination bien étudiée par Burgi est très variable. La courbe du mercure éliminé varie suivant le procédé d'absorption employé. La persistance la plus forte du mercure a lieu après les *injections de sels insolubles* d'où leur danger quand le rein est insuffisant. Burgi a pu, dans ce cas, retrouver du mercure dans les urines quatre ans après la dernière injection.

III. — Les causes de l'insuffisance rénale au cours du traitement spécifique sont très nombreuses. La fragilité rénale individuelle n'est pas niable. Il faut tenir compte de tous les états pathologiques antérieurs et de toutes les lésions latentes que l'irritation mercurielle est susceptible de réveiller, et il faut enfin envisager le mode de traitement.

IV. — Les lésions dues au mercure sont surtout *glandulaires*. Les fines particules de mercure sont éliminées par les *cellules épithéliales* des tubuli contorti et la portion afférente des anses de Henle, et la lésion primitive est une lésion de l'épithélium qui tapisse la lumière de ces tubes : *c'est une lésion de nécrose de cet épithélium*. Karvonen en signalant des altérations interstitielles, parfois prépondérantes, empêche de ranger définitivement ces glomérulo-néphrites dans la classe des néphrites parenchymateuses ou interstitielles.

V. — *L'albuminurie* est le syndrome clinique essentiel. Les troubles urinaux peuvent être masqués par les symptômes généraux ; ils peuvent être les seuls indices du fonctionnement rénal défectueux. Quoi qu'il en soit, ils *doivent seuls faire faire le diagnostic*. C'est l'exploration clinique du rein qui, en levant tous les doutes, indiquera en même temps la conduite à tenir.

VI. — Celle-ci est difficile à schématiser : on peut cependant la résumer ainsi :

1° *Examiner avant tout la valeur fonctionnelle du rein ;*

2° Si l'insuffisance est légère, la perméabilité rénale relative, le rapport azoturique bon, continuer le traitement mercuriel, en surveillant minutieusement le rein, de façon à être prêt à interrompre à la moindre alerte ;

3° Dans le cas contraire, et si l'on voit une très légère albuminurie avec cylindrurie, interrompre immédiatement le traitement et substituer le régime lacté jusqu'à ce que les rapports rénaux redeviennent meilleurs.

En somme, il ne faut pas systématiquement rejeter le traitement hydrargyrique, mais simplement prendre des mesures prophylactiques pour éviter toute intoxication.

Ne pas se fier seulement au contrôle des gencives mais *avant tout à l'analyse des urines*.

Ce que nous avons tenu avant tout à retenir, c'est qu'au cours de tout traitement mercuriel, *l'élimination du mercure se faisant principalement par le rein*, c'est cet organe qu'il est de première nécessité de surveiller.

L'institution d'un traitement spécifique réclame *l'analyse des urines et la surveillance du fonctionnement rénal.*

Et la négligence de ces deux prescriptions a coûté trop souvent la vie à des syphilitiques en cours de traitement.

Vu : le Président de la thèse
GAUCHER

Vu : le Doyen,
DEBOVE

Vu et permis d'imprimer
Le Vice-Recteur de l'Académie
LIARD

BIBLIOGRAPHIE

- ALBARRAN. — Étude sur le rein des urinaires. *Thèse Paris*, 1889.
- ARNOZAN. — Précis de thérapeutique, Paris, 1903.
- BALTHAZARD. — Médecine légale. Paris, 1905.
- BALZER. — Les injections mercurielles. Congrès de médecine Paris, 1904.
- Article in *Traité de la syphilis tertiaire* de Fournier.
 - *Traitement des maladies vénériennes*. Paris, 1897.
- BARREYRE. — Accidents consécutifs aux injections mercurielles dans le traitement de la syphilis. *Thèse Paris*, 1897.
- BAILEY. — Traitement de la syphilis par les injections de sérum bichloruré (*Gazette médicale de Picardie*, décembre 1900).
- BIZARD. — *Annales de thérapeutique dermatologique et syphilitigraphique*, 1905.
- BROUARDEL. — Intoxication accidentelle par le sublimé. *Annales d'hygiène publique*, janvier 1904.
- Les empoisonnements mercuriels et accidents, 1902.
 - Les intoxications.
- BROUARDEL ET OGIER. — *Annales d'hygiène publique*, 1903
- BROUARDEL ET GILBERT. — *Traité de thérapeutique*. Article de Letulle : mercure.

BURGI. — Quecksilberausscheidung durch die Nieren. *Arch. f. dermat. med. syphilis*, 1906, LXIX, n^{os} 1 et 2.

CAMOUS. — Injection intramusculaire. *Gazette des hôpitaux*, 1904. Où doit-on faire l'injection intramusculaire, p. 1314.

CLAUDE ET DOBROVICI. — *Annales des maladies vénériennes*, septembre 1906.

CLAUDE ET BALTHAZARD. — La cryoscopie des urines dans les affections du cœur et des reins. *Presse médicale*, 1906.

— Toxicité urinaire et isotonie, 1905.

DU CASTEL. — Traitement de la syphilis in *Traité de thérapeutique de Robin*.

EMERY. — Les injections mercurielles dans le traitement de la syphilis. *Médecine moderne*, mai 1901.

FOURNIER. — *Traité de la syphilis, à la période tertiaire*, t. II.

— Syphilis du rein.

GAUCHER ET GALLOIS. — *Traité des maladies des reins*, 1896.

GAUCHER. — *Société médicale des hôpitaux*, novembre 1899.

— *Traitement de la syphilis*, 2^e édition, 1906.

GUÉRIN. — Influence du mercure sur les reins. *Thèse Paris*, 1906, p. 50, 55, 85.

HALLOPEAU. — Du mercure. Action physiologique et thérapeutique. *Thèse d'agrégation*. Paris, 1878.

HOFFMANN. — Recherche qualitative et quantitative du mercure après absorption. *Thèse Lausanne*, 1897.

ISAY. — *Traitement de la syphilis pendant la grossesse*. *Thèse Paris*, 1903.

JACCOUD. — *Clinique de la Charité*.

JOUSSET. — Étude expérimentale et clinique de l'action du calomel sur le foie et les reins. *Thèse Paris*, 1906, p. 20, 21, 22.

JULLIEN. — A propos des injections mercurielles. *Pôliclinique*, 1902.

LAFAY. — *Pharmacologie de l'huile grise*, 1906.

- LANDOWSKI. — Contribution à l'étude de certains accidents d'intoxication causés par le mercure en thérapeutique. *Thèse Paris*, 1906, p. 34-35.
- LANNION. — Les injections mercurielles. Paris, 1904.
- LEGOURD. — Accidents consécutifs aux injections mercuriellees. *Thèse Paris*, 1904.
- LÉCORCHÉ ET TALAMON. — Traité de l'albuminurie. Paris, 1877.
- LÉVY-BING. — Injections mercurielles intramusculaires. *Thèse Paris*, 1902.
- LEWIN. — Traité de toxicologie traduit et annoté par Pouchet. Paris, 1903.
- MANQUAT. — Traité de thérapeutique, 5^e édition.
- MARTINET. — Les médicaments usuels.
- MASSELIN ET LÉTIENNE. — Précis d'urologie clinique.
- MERGET. — Recherche du mercure dans les liquides et les tissus de l'organisme. *Thèse Bordeaux*, 1888.
- Le mercure : action physiologique, toxique et thérapeutique. Bordeaux, Paris, 1894.
- MOURRISSET ET MOURIQUAND. — A propos d'un cas de néphrite par le sublimé. *Lyon médical*, 1906.
- NOTHNAGEL ET ROSSBACH. — Nouveaux éléments de matière médicale et de thérapeutique. Paris, 1880.
- OGIER. — Traité de chimie et de toxicologie.
- ORFILA. — Article : mercure in Dictionnaire encyclopédique des sciences médicales, 2^e série, tome VII, Paris, 1873, p. 79.
- POUCHET. — Absorption et dissémination des composés mercuriels dans l'organisme. *Bulletin de la Société de thérapeutique*, 4^e série. Paris, 1902, tome VII.
- RAYER. — Traité des maladies des reins, 1879.
- TARDIEU. — Etude médico-légale et clinique sur l'empoisonnement. Paris, 1867, p. 569, 570 et ss.
- TEISSIER. — Les albuminuries curables.
- VAJDA ET PASCHKIS. — Ueber influuss deus Quechsellers aus dem syphilis Process. Wienn., 1880, p. 285.
- VIBERT. — Précis de toxicologie. Paris, 1900.
- VIEILLARD. — Essai de séméiologie urinaire.

- WELANDER. — Rétention du mercure dans l'organisme. *Archiv. f. Derm. und syphilis*, 1901, LVII, 3.
- Quelques mots sur l'emploi du mercure. *Arch. f. Derm. und syphilis*, 1898, XLVI, 1 et 2.
- Ueber Behandlung von syphilis mit mercurial salbe. *Arch. f. Derm. und syphilis*, 1873.
- Congrès d'Aix-la-Chapelle, 1900.
- WIDAL. — *Société médicale des hôpitaux*, 10 mai 1907.

